

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 57

Contribution à l'étude pathogénique

DES

CIRRHOSES PIGMENTAIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 28 Mars 1914

PAR

Antoine KAMBOURIAN

Né le 14 décembre 1836, à Angora (Turquie d'Asie).



TREVoux

IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—
1914

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE
DES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 57

Contribution à l'étude pathogénique

DES

CIRRHOSSES PIGMENTAIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 28 Mars 1914

PAR

Antoine KAMBOURIAN

Né le 14 décembre 1886, à Angora (Turquie d'Asie).



TREVOUX
IMPRIMERIE JULES JEANNIN

1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

Professeurs honoraires

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LÉPINE, PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

Professeurs

Cliniques médicales.....	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et accouchements.....		BARD.
Clinique ophtalmologique.....		TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		BÉRARD.
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....		FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....		NICOLAS.
Physique médicale.....		LEPINE (J.).
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et toxicologie.....		POLLOSSON (A.).
Matière médicale et botanique.....		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie.....		MOREL.
Anatomie générale et histologie.....		MOREAU.
Physiologie.....		GUIART.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie et thérapeutique générales.....		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....		LESIEUR.
Médecine légale.....		PAVIOT.
Hygiène.....		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		COURMONT (P.).
Pharmacologie.....		MARTIN (Et.).
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

Professeurs adjoints

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. D'YON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

Chargés de cours complémentaires

Chimie minérale.....	BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale.....	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARGET,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD,	—
Clinique infantile.....	MOURIQUAND.	—
Déontologie et Médecine professionnelle.....	X...	—

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	LATARJET.	MOURIQUAND.	FROMENT.
COMMANDEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).	THEVENOT (Lucien).
NEVEU-LEMAIRE.	LERICHE.	GUILLEMARD.	PIERY.
LAROYENNE.	THEVENOT (Léon).	POLICARD.	COTTE.
VORON.	TAVERNIER.	GARIN.	DUROUX.
NOGIER.	CADE.	SAVY.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, Président; COURMONT (P.), Assesseur;
MM. CADE et SAVY, Agrégés.

*La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les
Disse rtations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.*

A MON BEAU-FRÈRE

MONSIEUR ROCH KASSAPIAN

*Nous lui dédions ce modeste travail,
bien faible hommage de notre affection
inaltérable et de notre vive et profonde
reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ROQUE

Professeur de Clinique Médicale.

*Que nous remercions vivement de
l'honneur qu'il nous fait de présider
notre thèse et de la bienveillante sol-
licitude qu'il a bien voulu nous té-
moigner durant nos différents stages
accomplis dans sa clinique.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

*Qui ont bien voulu accepter de faire
partie du Jury de notre thèse. Nous
leur adressons nos plus sincères re-
merciements.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Au moment de terminer nos études médicales et de quitter la Faculté, nous avons à remplir une dette de reconnaissance envers tous ceux qui, par leur enseignement et leurs conseils, ont contribué à notre instruction.

Que tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux reçoivent l'expression de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur G. Roque nous a toujours accueilli dans sa Clinique avec une grande bienveillance; nous garderons un souvenir précieux de son enseignement magistral, clair et précis.

Aujourd'hui, il nous fait le grand honneur de présider notre thèse, nous lui en sommes profondément reconnaissant.

M. le Professeur agrégé Voron nous a témoigné un accueil bienveillant et aimable durant les deux séjours que nous avons faits dans son service de la Maternité de l'Hôtel-Dieu; nous en emporterons un souvenir reconnaissant.

Nous devons à M. le Docteur J. Chalié une très affectueuse reconnaissance. Il nous a inspiré le sujet de notre thèse et n'a épargné ni son aide, ni ses conseils éclairés au cours de ce travail. Nous lui adressons nos plus sincères remerciements.

*Que M. le Docteur Ch. Gauthier reçoive l'expression de notre vive et sincère gratitude pour l'intérêt qu'il nous témoigna au début de nos études médicales. **

Nous devons aussi exprimer nos sentiments de gratitude et d'affection dévouée à notre jeune maître et ami, M. le Professeur agrégé Ch. Garin ; c'est avec un sentiment de douce reconnaissance que nous nous rappellerons les précieux conseils qu'il nous donna durant nos premières années en médecine.

Nous n'oublierons pas tout ce que nous devons de reconnaissance à nos maîtres de Kadikeuï et de Venise ; ils ont droit à notre vive gratitude.

Nous avons à cœur d'assurer ici, de notre sincère dévouement, tous nos amis si chers à notre affection ; leur souvenir restera toujours vivant en notre mémoire.

INTRODUCTION

Sous l'appellation de *cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré*, Hanot et Chauffard ont isolé, en 1882, une entité morbide caractérisée par la réunion de trois syndromes cliniques : diabète sucré, cirrhose hypertrophique, mélanodermie.

Cette affection évolue rapidement vers la cachexie; et à l'autopsie on relève, comme lésions essentielles, un foie sclérosé, hypertrophié, infiltré de pigment ocre.

Puis les publications de Gilbert et Grenet, Castaigne, Letulle, Hanot et Schachman, Brault, P. Marie, etc., ont abouti à individualiser le terme désormais classique de *cirrhoses pigmentaires*. Et l'on est arrivé à considérer que le diabète n'en constituait pas le seul facteur étiologique, mais qu'il fallait aussi réserver une place à l'alcoolisme et au paludisme.

À l'examen clinique du malade, qui est dans la majorité des cas un homme adulte, entre quarante et soixante-cinq ans, le foie est presque toujours

augmenté de volume, sa consistance est dure, on constate de l'ascite à tous les degrés d'abondance, la matité splénique est augmentée ; on note la présence de la circulation veineuse collatérale, des troubles digestifs, bref, tous les signes cliniques d'une cirrhose hépatique ; cirrhose hypertrophique ou atrophique, la forme hypertrophique s'observant le plus souvent.

Ces symptômes ne sont pas toujours aussi nets, et on est, dans certains cas, frappé surtout par l'existence d'une *mélanodermie* un peu particulière, occupant uniformément une large surface tégumentaire, sans intervalles de peau saine ; cette mélanodermie est surtout prononcée au niveau de la face, du cou, du dos des mains et des organes génitaux. C'est un teint d'un type spécial, bistré, brun halé, parfois associé à du subictère.

Le malade présente un état de déchéance physique progressive de consommation lente, sans gravité brusque, mais qui aboutit, après une évolution plus ou moins rapide, à un état cachectique, souvent avec diarrhée et œdème des membres inférieurs, bref une véritable *cachexie pigmentaire*.

A l'autopsie, on trouve de l'ascite plus ou moins abondante, une cirrhose annulaire, biveineuse du foie, qui est augmenté de volume et de poids, sa surface est granuleuse, sa consistance dure ; il présente un aspect brun roux que l'on a comparé à celui du cuir fauve ; une infiltration des cellules hépatiques et secondairement des cellules conjonctives et des endothéliums vasculaires par un dépôt de pigments

bruns poussiéreux ou en grains de différentes grandeurs ; l'action successive du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique, met en évidence leur nature ferrugineuse ; on a, en effet, par ces réactifs, la belle coloration bleue du ferrocyanure de fer (bleu de Prusse). Par le sulfhydrate d'ammoniaque, on obtient la teinte noire du sulfure de fer.

La quantité de fer ainsi déposée à l'état de pigment est considérable ; ainsi, d'après les expériences d'Auscher et Lopicque, le foie qui normalement n'en contient que 1 à 4 ‰, peut arriver à en renfermer 11,3. Cette infiltration pigmentaire se retrouve aussi, mais moins abondamment dans la rate, qui peut en présenter 4,2 ‰, au lieu de 1 ; les ganglions abdominaux (18, au lieu de simples traces), le péritoine, le pancréas. Enfin la pigmentation peut se généraliser plus ou moins et se retrouver dans les reins, les capsules surrénales, les poumons, le corps thyroïde, les glandes salivaires, les testicules, le cœur, la moëlle osseuse, les muscles et la peau.

La nature ferrugineuse de ce dépôt pigmentaire ne laisse, nous l'avons vu, aucun doute.

MM. E. Auscher et Lopicque ont, après la réaction du sulfhydrate d'ammoniaque sur un de ces tissus ocracés (foie, rate, ganglions), obtenu progressivement une coloration vert-noirâtre qui passe au noir et devient très intense ; ces tissus donnent, d'une façon générale, la réaction du fer fortement combiné à une matière organique, et ces auteurs arrivent dans leur conclusion à admettre la présence de deux pigments : un pigment ocre (hydrate ferrique), et un pigment noir (organique).

La *pathogénie* de ces cirrhoses pigmentaires a donné lieu à plusieurs théories. Hanot et Chauffard, qui les premiers décrivirent le diabète bronzé, expliquaient cette infiltration ferrugineuse par une dys-génèse pigmentaire liée à un hyperfonctionnement du foie.

Grâce à cette hyperactivité, la cellule hépatique puisait dans le sang une trop grande quantité de pigments ferrugineux dont elle se surchargeait ; puis gorgée de ces pigments, devenus trop abondants, elle le versait dans le torrent circulatoire.

Pour Letulle, il y a une destruction préalable de l'hémoglobine dont le noyau ferrugineux se dépose sur les parenchymes, et cette destruction ayant lieu dans les vaisseaux mêmes, le pigment se généralise et infiltre les viscères.

Hanot et Chauffard faisaient jouer un rôle primordial et exclusif à la cellule hépatique. Letulle lui n'incrimine que le sang, sans admettre un rôle au foie ; il défend la théorie hématique, alors que c'est la théorie hépatique que soutenaient les premiers auteurs.

C'est encore sur l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique qu'insistaient MM. Gilbert, Castaigne et Lereboullet.

Kelsch et Kiener, dans leur traité des maladies des pays chauds, ont décrit une infiltration ferrugineuse des viscères dans certaines formes du paludisme avec mélanodermie et cachexie ; ils ont admis que ces dépôts de fer pathologique étaient le résultat d'une hémolyse et que le foie n'était pas le seul

organe ainsi lésé ; quant aux lésions de cirrhose qu'il peut présenter, elles n'auraient pour eux qu'un caractère contingent.

Quelle que que soit l'opinion de ces auteurs, de Letulle, de P. Marie, à l'heure actuelle on fait jouer plutôt un rôle de tout premier plan au foie, et la conception de Castaigne résume assez bien l'idée générale des pathologistes à cet égard.

Duvernay est revenu, au contraire, à la théorie hémolytique dont il admet le bien fondé, surtout par suite de l'insuffisance de la théorie hépatique.

Dans des travaux plus récents, MM. Roque, Chailier et Nové-Josserand ont apporté, semble-t-il, des preuves patentes de cette théorie hémolytique et nous aurons à exposer toute cette discussion pathogénique en détail.

Mais pour apporter au débat des éléments d'information suffisants, nous allons donner le compte-rendu détaillé de deux observations de malades que nous avons eu l'occasion d'examiner dans le service de notre maître, M. le professeur Roque, et dont l'histoire anatomo-clinique a déjà été publiée.

CHAPITRE II

Observations

Il existe dans la littérature médicale un assez grand nombre d'observations de cirrhoses pigmentaires. Nous n'avons pas l'intention de les rapporter toutes ici.

Nous donnerons tout d'abord *in-extenso* celles qui peuvent servir de base à une discussion pathogénique rigoureuse du fait des recherches hémato-logiques et histologiques.

OBSERVATION I

Chalier et Nové-Josserand

(*Presse médicale*, 17 février 1912).

Résumé clinique : *Alcoolisme. Diabète. Ascite. Cirrhose atrophique du foie avec mélanodermie. Diminution de la résistance globulaire.*

Résumé anatomo-pathologique : *Ascite. Cirrhose atrophique.*

que du foie. Infiltration pigmentaire des viscères et particulièrement du foie et de la rate.

X... âgé de 72 ans, est amené le 31 mars 1911 à l'hôpital pour des phénomènes en rapport évident avec une cirrhose du foie.

L'abdomen très volumineux présente une circulation veineuse abondante ; l'épanchement se déplace avec les changements de position du malade.

On parvient à sentir sous le rebord costal droit, et le dépassant légèrement, un foie douloureux à la palpation, à bord inférieur mousse.

La rate est nettement perçue dans le flanc gauche et donne, à la percussion, une zone de submatité d'un travers de main.

L'interrogatoire du malade ne fournit aucun renseignement précis ; les réponses sont vagues ; mais ses parents nous apprennent que l'augmentation du volume de l'abdomen a débuté deux ans auparavant, pour s'accroître petit à petit, sans que jamais il ne se soit produit d'épisode douloureux. Les forces ont décliné progressivement, l'amaigrissement s'est accru, a atteint 20 kilogrammes en trois ans, et finalement le malade est tombé dans un état de cachexie intense.

Tandis que tous ces phénomènes évoluaient, le tronc, la face et les membres étaient frappés d'un amaigrissement continu. Le facies prenait une teinte caractéristique, non pas seulement terreuse, mais véritablement bronzée.

En effet, au niveau de la face, et plus particulièrement au pourtour des yeux et au niveau des joues, la peau a pris une teinte bistre qui s'étend, un peu moins foncée, à tout le reste du visage. On ne constate pas de tache isolée, mais une coloration continue plus ou moins foncée et plombée suivant les régions. Elle est presque aussi accusée que celle des mulâtres. Le cou, la face dorsale des mains et des avant-bras ; les aines, les aisselles présentent un aspect identique ; la teinte devient presque noire sur les organes génitaux externes. Il n'existe pas de pigmentation des muqueuses.

Ces divers symptômes orientèrent tout de suite vers le diagnostic de *cirrhose pigmentaire*.

Effectivement, l'ascite, la circulation complémentaire, la spléminégalée signaient l'existence d'une cirrhose hépatique, accompagnée de quelques troubles digestifs insuffisants à éveiller l'idée d'un néoplasme. L'origine de cette cirrhose était beaucoup plus délicate à interpréter.

Forgeron de son état, notre malade, de par sa profession même, avait dû faire preuve d'intempérance ; cependant les excès alcooliques n'étaient pas trop manifestes, puisqu'il buvait un litre et demi de vin par jour, tous les matins un petit verre de rhum, et tout à fait exceptionnellement de l'absinthe.

Cependant, s'il n'existait aucun stigmate précis d'alcoolisme, on pourrait distinguer, sous la teinte bistrée du visage, un fin réseau de varicosités développées surtout au niveau du nez.

Par ailleurs, on notait des *antécédents diabétiques* des plus typiques : une sœur du malade mourait à quarante ans d'un diabète compliqué. Lui-même, trois ans et demi avant son entrée à l'hôpital, offrait plusieurs symptômes, notamment une soif intense et une polyurie manifeste, qui attirèrent l'attention du médecin. La glycosurie fut dès lors reconnue et, pendant un an environ, elle se maintint entre 50 à 60 grammes par litre, la quantité totale des urines s'élevant à 3 litres 1/2 ou 4 litres.

A la suite d'un régime et d'une médication appropriée, la glycosurie s'atténua au point même de disparaître au bout d'un an et demi de traitement. Mais alors se manifestèrent les premiers symptômes de la cirrhose qui a conduit le malade à l'hôpital. Il convient de signaler toutefois que depuis quatre à cinq ans existait de la diarrhée.

Quoi qu'il en soit, le malade séjourna dans la clinique pendant neuf semaines, avant de mourir. Les signes constatés à l'entrée s'accusèrent progressivement. Au bout de cinq semaines on dut pratiquer une paracentèse abdominale, et l'on évacua ainsi sept litres d'un liquide chyliforme, ne renfermant pas de sucre, mais des traces d'urée, et à formule cytologique lymphocytaire. Quelques temps

plus tard, six litres d'un liquide semblable furent retirés par une deuxième ponction.

A aucun moment on ne releva des signes pulmonaires ni cardiaques, non plus qu'aucun symptôme nerveux, mais il existait un léger subictère colorant les conjonctives et la muqueuse buccale.

Nous insistons sur ce point que, même aux approches de la mort, ne s'est déclaré aucun phénomène imputable au coma diabétique.

Les urines examinées par les procédés usuels contenaient des traces d'albumine, mais pas de sucre ni d'acide diacétique. Mais par des procédés plus précis au laboratoire de chimie, M. Boulud mit en évidence des traces de sucre. La polyurie faisait défaut. La densité était de 1020 ; le taux de l'urée s'élevait à une quinzaine de grammes par 24 heures, mais le malade était tenu au régime lacté. Le coefficient azoturique était abaissé (75), le taux des chlorures diminué de moitié par rapport à la normale. L'acidité en $\text{SO}^+ \text{H}^+$ se chiffrait à 0,92 et l'ammoniaque à 0,96.

Avec le tonomètre de Recklinghausen, la pression systolique s'inscrivait à 11 cent. 1/2 de Hg. et la tension diastolique à 6 1/2.

Le dosage du sucre du sang effectué le 19 mai, donna 3 gr. 60 de sucre pour 1000.

Le malade, toujours apyrétique, a succombé à une cachexie progressive, de plus en plus profonde, dans un état d'obnubilation continuelle. Dans les derniers jours on note quelques éruptions purpuriques aux avant-bras.

L'ÉTAT DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE, étudié par la technique de MM. Widal, Abrami et Brulé, en recourant à des hématies déplasmatisées, démontra que la *fragilité globulaire* était manifeste chez notre malade. L'hémolyse initiale, en effet, s'effectuait dans une solution de chlorure de sodium à 0 gr. 58 pour 100. L'hémolyse était forte à 0 gr. 52, totale à 0 gr. 32.

Autopsie. — Après avoir évacué environ 10 litres d'ascite de coloration comparable à une dilution d'absinthe, on reconnaît que le foie est de volume un peu inférieur à la normale (950 grammes), entouré d'une périhépatite intense

lui donnant l'aspect du foie glacé. La forme du foie est conservée, mais les bords sont mousses.

A la coupe, il est absolument scléreux : sa consistance est très dure ; la surface de section est sèche, de coloration brune.

Entre les travées de tissu fibreux existent des îlots de teinte ocreuse et qui sont certainement le siège d'une surcharge pigmentaire remarquable.

La rate, entourée d'une périsplénite très accentuée, est augmentée de volume (380 grammes), un peu molle à l'intérieur et en voie de putréfaction, sans autre caractère bien spécial.

Le pancréas paraît normal, sauf au niveau de la tête, qui présente une coloration noirâtre, peut-être par putréfaction ou par action sur la surcharge ferrugineuse des gaz intestinaux.

Dans les reins, dont l'aspect est généralement normal, on reconnaît l'existence de quelques petits kystes.

Aucune altération notable n'apparaît sur les capsules surrénales, le cœur et le système nerveux central.

A l'ouverture de l'estomac et du duodénum, on est frappé de la teinte lie de vin de la muqueuse et de la présence d'une certaine quantité de sang. Cependant il n'existait ni ulcérations muqueuses, ni varices œsophagiennes. De même, dans les poumons, on rencontre par places une infiltration hémorragique sans trace d'engouement, sans tuberculose, ni altérations d'aucun genre.

Ces phénomènes hémorragiques sont à rapprocher du purpura cutané relevé pendant les derniers jours de la maladie.

En outre, on a remarqué la persistance des réserves adipeuses dans les épiploons, les lames séreuses précordiales et le petit bassin, l'atmosphère périnéale et péripancréatique, comme cela se voit dans les anémies pernicieuses.

Nous avons prélevé, pour la recherche immédiate du fer, des fragments hépatiques, spléniques, pancréatiques et rénaux.

Placés dans une solution de ferrocyanure de potassium à 3 0/0, à laquelle on ajoutait quelques gouttes d'acide

chlorhydrique, le foie, le pancréas et la rate sont devenus d'un bleu intense en moins d'un quart d'heure, tandis que le rein restait complètement incolore.

M. Boulud a bien voulu doser d'une manière très précise la teneur en fer de ces divers organes. La méthode employée, qui n'a pas été la méthode colorimétrique de M. Lapicque, nous a donné les résultats suivants :

	En Fe $\frac{1}{100}$	En Fe $\frac{203}{100}$
Foie	0.882	1.253
Rate	0.667	0.947
Pancréas	0.488	0.693
Rein	0.358	0.508

Ces seuls chiffres, comparés à ceux qu'on obtient avec des organes nouveaux par la même méthode, attestent l'intensité de la surcharge pigmentaire.

Pour l'examen histologique, on a employé l'hématéine-éosine, le picro-carmin et le ferrocyanure de potassium — acide chlorhydrique, suivant la méthode de Perls.

Le foie présente une cirrhose intense, de type annulaire et encore en évolution, car les travées de sclérose sont infiltrées de nombreuses cellules inflammatoires. Il existe de nombreux néo-canalicules biliaires. Les cellules hépatiques sont bien conformées, les travées sont conservées dans les endroits respectés par la cirrhose. Leur noyau est tantôt clair, tantôt sombre, parfois double et quelquefois géant.

Le dépôt ferrugineux est peu stable sur les coupes traitées au picro-carmin ou à l'hématéine-éosine et pourrait facilement passer inaperçu, sauf à un fort grossissement qui révèle nettement des dépôts ocreux dans les cellules et les espaces interstitiels. La coloration au ferrocyanure le met, au contraire, en évidence avec une netteté remarquable.

Pour donner une idée de l'abondance du dépôt, disons que les coupes qui n'ont été colorées qu'au ferrocyanure de potassium ont l'aspect d'une coupe de substance grise cérébrale colorée par la méthode de Nissl.

La surcharge ferrugineuse massive se présente sous trois formes : sous forme de grains de volume inégal, certains

étant presque aussi gros que le noyau, mais s'en différenciant par l'absence de nucléole ; sous forme de poussière ; et enfin, par endroits, sous forme d'infiltration ayant une teinte bleutée homogène.

Dans les cellules, le pigment existe surtout sous forme pulvérulente ; les grains s'observent plutôt dans les espaces interstitiels et les traînées de sclérose ; toutefois, la quantité de dépôt ferrugineux qui se trouve dans les zones scléreuses est moindre que celle qui siège dans les lobules hépatiques où les cellules sont conservées. Il n'y a pas de dégénérescence ni de surcharge graisseuse.

Autour des canalicules biliaires de nouvelle formation ou normaux, il n'y a pas d'accumulation particulière de pigment. D'autre part, le ferrocyanure de potassium n'a pas coloré en bleu les globules, ni les hématies intravasculaires ; et on ne trouve pas dans les vaisseaux de granulations colorées en bleu.

Le pancréas offre une pigmentation comparable à celle du foie, mais moins intense, et un certain degré de cirrhose.

Sur la rate, certaines régions, et de préférence la zone sous-capsulaire, sont très largement infiltrées, mais surtout l'on a affaire à une teinte bleue diffuse. Des amas bien dessinés de fines granulations sont très rares.

L'aspect d'un ganglion est identique. La surcharge pigmentaire des reins est infiniment moindre que celle des organes précédents. On pourrait aisément compter les grains et les amas pulvérulents colorés en bleu. On n'en remarque pas dans la lumière, ni dans les cellules des tubes, mais toujours en dehors d'eux, dans le tissu interstitiel.

Sur une des coupes, on a trouvé plusieurs vaisseaux de la région médullaire qui présentaient, tout le long de la limitante interne, un dépôt bien pulvérulent.

Par ailleurs, le rein offrait les lésions habituelles d'une néphrite scléreuse nette, avec, en certains points, notamment sous la capsule, des amas de petites cellules rondes.

Ainsi, ce malade a présenté un diabète au début,

puis la disparition presque absolue, sinon totale de la glycosurie.

On avait au complet les syndromes du diabète bronzé ; mais les auteurs font remarquer l'alcoolisme certain de leur malade et sous son influence, disent-ils, on pourrait prétendre que s'est édifiée une cirrhose pigmentaire. Le diabète serait un phénomène contingent. Manifeste dès le début même des lésions du foie, il aurait disparu à la suite d'altérations trop profondes du foie.

Quoi qu'il en soit, nous tenons à relever de cette intéressante observation la *fragilité globulaire très manifeste* chez ce malade et l'état du foie qui, contrairement à ce qui se voit dans la majorité des cas des cirrhoses pigmentaires, était ici *atrophie*.

OBSERVATION II

(MM. Roque, J. Chalier et L. Nové-Josserand.

Revue de Médecine, 10 mai 1913).

Résumé clinique : *Alcoolisme mixte. Cirrhose atrophique du foie avec mélanodermie. Diminution de la résistance globulaire. Mort par rupture de varices œsophagiennes.*

Résumé anatomo-pathologique : *Cirrhose atrophique du foie. Infiltration pigmentaire très prononcée du foie, du pancréas, de la thyroïde, un peu moindre de la rate, et surtout du cœur, des surrénales et des ganglions, infime des reins.*

G..., Joseph, quarante-quatre ans, entre le 12 septembre 1912, dans la clinique du professeur G. Roque.

Père mort d'une pleurésie à soixante-trois ans. Mère en bonne santé. Une sœur morte à vingt-deux ans, de tuberculose pulmonaire.

Personnellement pas de maladie dans l'enfance. À quinze ans, fièvre typhoïde.

Pas de syphilis avouée ni décelable par l'interrogatoire et l'examen. Alcoolisme mixte net : 2 litres et demi de vin par jour, absinthe quotidienne, souvent petits verres de rhum ou apéritifs divers.

Le début apparent de l'affection qui conduit le malade à l'hôpital remonte à un an environ ; les premiers symptômes qui attirèrent l'attention furent des coliques abdominales intermittentes assez violentes, mais inégales de longueur et d'acuité. Jamais il n'y eut de vomissements. Les selles étaient régulières, sans constipation ni diarrhée. L'appétit était normal. L'abdomen avait encore des proportions naturelles. Mais dès ce moment, le malade remarqua que son teint, naturellement un peu foncé, se bronzait progressivement.

Vers le mois de décembre 1911, après une petite amélioration due à un séjour à la campagne, les phénomènes abdominaux reparurent, les urines diminuèrent de quantité et devinrent plus colorées, il apparut même un peu de subictère conjonctival, et le teint du visage se fonçait toujours de plus en plus. L'augmentation de volume de l'abdomen n'a été constatée d'une manière nette que un mois et demi avant l'entrée à l'hôpital et depuis elle a été progressive. Finalement est survenu un peu d'œdème des membres inférieurs.

A l'entrée, on est frappé par l'aspect du malade dont le visage a une teinte bronzée et vraiment mélanique. Cette coloration a mis environ un an pour acquérir ce degré d'intensité. La verge est également foncée, noire, et le malade est très affirmatif sur ce point que si, normalement, elle était plus colorée que le reste du tégument, elle n'a acquis cet aspect que depuis une dizaine de mois. Les mains sont également bronzées, mais moins fortement. Le reste du tégument n'a pas subi de modifications très appréciables. Il est seulement brun. Nous insistons sur ce fait que la pigmentation pathologique du visage et de la verge, sans être absolument égale, est assez uniforme ; elle ne se présente nullement sous forme de taches séparées par des intervalles de

peau saine. Il n'y a pas de pigmentation des muqueuses, on note un peu de subictère conjonctival.

La paroi antérieure de l'abdomen, sillonnée de veines très apparentes dans la région sus et para-ombilicale, est soulevée et distendue par un épanchement ascitique qui empêche d'explorer les organes abdominaux.

Ni diarrhée, ni constipation, appétit conservé, langue bonne.

Œdème épais et mou des membres inférieurs.

Quelques râles aux deux bases des poumons.

Cœur normal. Pouls régulier, de tension diminuée.

Urines foncées, ne renfermant ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. La réaction de Florence indique une forte *urobilinurie*.

On a fait deux ponctions d'ascite et cela a permis de noter que le foie était plutôt petit, et la rate hypertrophiée. Malgré ces ponctions, il n'y a eu aucune rétrocession de l'œdème des membres inférieurs et des bourses, qui n'a fait qu'augmenter.

Trente-six heures avant la mort, survenue le 27 septembre 1912, apparurent des hématémèses abondantes de sang rouge, et un méloena qu'aucune médication ne put arrêter. Ce sont les seules hémorragies qu'ait eues le malade.

Résistance globulaire : Recherchée par la technique des hématies déplasmatisées, le 20 septembre 1912, elle était notablement *diminuée* :

$$H^1 = 0,50 \text{ NaCl p. 100}$$

$$H^2 = 0,44 \quad —$$

$$H^3 = 0,30 \quad —$$

Hématies granuleuses, 5 p. 100 globules rouges.

Autopsie. — Les hématémèses et les méloena ont été provoqués par la *rupture de grosses varices œsophagiennes*.

Foie (930 gr.). Cirrhose cloutée atrophique typique ; voies biliaires perméables ; bile pâle ; vésicule normale.

Rate (195 gr.). Hypertrophie peu considérable en égard à l'intensité de la cirrhose du foie.

Pancréas (80 gr.).

Reins (195 gr. chacun), d'aspect normal, un peu gros.

Surrénales (12 gr.), blanches, complètement vacuolaires avec quelques nodules adénomateux.

Ganglions mésentériques et sous-hépatiques normaux.

Poumons. Pas de tuberculose.

Corps thyroïde (36 gr.), un peu dur.

Examen histologique. — *Foie* : cirrhose annulaire absolument typique et très accentuée, en pleine évolution. Les lobules sont complètement étouffés par la sclérose. Beaucoup de néo-canalicules biliaires et de vaisseaux néo-formés.

La cellule hépatique paraît plus volumineuse que normalement, avec assez fréquemment des noyaux géants.

Rate : légère hyperplasie de la pulpe avec conservation des formations lymphoïdes ; légère sclérose jeune.

Pancréas : hyperplasie nette, diffuse ; légère sclérose.

Thyroïde : hyperplasie très nette et légère sclérose.

Ganglions : légère hyperplasie ; légère sclérose.

Surrénale : moins modifiée dans sa structure que les glandes précédentes ; tout se réduit par places à une sclérose infime et à quelques points adénomateux.

Reins : normaux.

Etude du Fer. — 1° RECHERCHE MACROSCOPIQUE : Le *foie*, le *pancréas* et la *thyroïde* virent au bleu instantanément et intensément. La *rate* vire très nettement au bleu en moins d'une minute, mais moins fortement. Les *ganglions*, le *cœur* et les *surrénales* virent nettement, mais moins rapidement et moins intensément.

Le *rein*, au bout de deux minutes, était resté à peu près incolore.

2° DOSAGE EN FE pour 1000 grammes d'organe frais :

Foie lobe droit	0 gr. 720
— gauche	0 — 587
Rate	0 — 370
Rein	0 — 060
Pancréas	1 — 880
Capsules surrénales	0 — 115
Ganglions mésentériques	0 — 122
Corps thyroïde	1 — 256
Sang	0 — 326
Bile	0 — 029

3° RECHERCHE MICROSCOPIQUE. — *Foie* : surcharge absolument générale et totale ; à peine quelques rares cellules hépatiques échappent à la surcharge ; à l'immersion on se rend compte que, faible ou forte, la surcharge par le pigment bleu ne respecte pour ainsi dire aucune cellule. Les cellules à noyaux géants n'en ont ni plus ni moins que les autres. Le noyau des cellules pigmentifères est semblable à celui des rares cellules qui ne sont pas pigmentées. Pas de signes d'atrophie ; on a l'impression, au contraire, de cellules en hyperfonctionnement.

Dans la sclérose on dirait, à un grossissement moyen, qu'il n'y a pas trace de pigment. Mais à l'immersion on voit quelques-unes des cellules jeunes qui sont essaimées contenir dans leur proto-plasma un ou deux petits grains bleu de Prusse. La sclérose n'est donc pas exempte de pigment, mais n'en renferme qu'infiniment peu et seulement dans les points où elle est jeune et en remaniement actif. — Dans les canaux biliaires il n'y a pas de pigment. Mais dans beaucoup de ces formations propres à la cirrhose du foie et appelées « néocanalicules biliaires », on voit du pigment dans les cellules cubiques. Dans la lumière des gros vaisseaux on ne voit pas nettement de globules blancs porteurs de pigment, ni du pigment libre. Mais dans les capillaires on voit nettement à l'immersion ces deux modalités.

Les cellules allongées en bordure des travées et qui nous paraissent être des cellules de Küpfer, en contiennent aussi. Quelques cellules hépatiques renferment un peu de pigment resté ocre.

Rate : La quantité de pigment bleu est très notablement inférieure à celle du foie.

La pulpe en contient très peu ; il est surtout disposé dans le cytoplasma des cellules allongées, occupant la capsule de la rate et dans les gaines que la capsule envoie autour des gros vaisseaux. Et encore le pigment n'y est-il qu'en petite quantité.

Pancréas : surcharge absolument générale et totale ; il n'y a presque pas de tissu scléreux dans cette glande. Le pigment est remplacé dans le cytoplasma des cellules glandulaires.

On en voit aussi nettement dans la plupart des globules blancs situés dans la lumière des vaisseaux.

Thyroïde : hyperplasie très nette ; les grandes vésicules thyroïdiennes normales ont disparu ; il n'y a plus que des vésicules minuscules, tantôt bourrées de cellules cubiques, tantôt avec une petite lumière centrale dépourvue de toute substance colloïde. Légère sclérose. La surcharge est générale et totale dans toutes les cellules glandulaires ou presque.

Ganglions sous-hépatiques : surcharge légère mais nette.

Ganglions mésentériques : surcharge moindre encore. Quelques cellules seulement sont pigmentées.

Surrénales : surcharge légère mais nette dans quelques cellules de la corticale ; elles sont situées dans la zone glomérulaire et paraissent plus grosses et avoir un protoplasma plus coloré que celui des autres cellules.

Quelques cellules de la médullaire sont aussi surchargées par le pigment bleu de Prusse ; à côté on voit les cellules avec leur pigment jaune normal.

Reins : sur chaque coupe de 1 cm. 1/2 environ, on voit trois ou quatre tubes dont les cellules sont remplies par des grains bleu de Prusse très fins. Rien ne serait plus facile que de compter le nombre des cellules pigmentifères par centimètre carré et même le nombre de grains dans chaque cellule, tant il y en a peu. Mais la présence du pigment dans le rein est certaine et nous tenions à la signaler malgré le chiffre faible du dosage.

Nous trouvons encore dans cette deuxième observation les trois syndromes réunis : mélanodermie, cirrhose hépatique, pigmentation des viscères qui permettent d'individualiser les cirrhoses pigmentaires.

Nous ferons ressortir que dans cette observation, comme du reste dans la première, le foie était non

pas hypertrophié, comme il est de règle, mais *atrophie*.

D'autre part, il y a lieu de souligner l'existence d'une diminution de la résistance globulaire.

OBSERVATION III

(A. Gouget. *Gazette des Hôpitaux*, 4 août 1910).

Résumé clinique. — *Ictère*. — *Mélanodermie, cirrhose hypertrophique du foie*. — *Diminution de la résistance globulaire*.

Homme de 43 ans, livreur, qui n'a, dans ses antécédents, qu'une fièvre typhoïde en 1888 et une congestion pulmonaire en 1892.

Au milieu du mois de janvier dernier, donc à près de six mois remonte le début clinique de la maladie actuelle dont voici les étapes successives. D'abord il se sent fatigué, ayant fréquemment des petits frissons le soir, et se plaignant d'une sensation de pesanteur dans l'hypocondre droit. Peu après surviennent des hémorroïdes. Vers le mois de mars, son entourage remarque qu'il a les yeux jaunes ; en même temps apparaît une teinte brunâtre de la face et des mains. L'ictère n'a d'ailleurs jamais été plus accusé qu'actuellement, et les selles n'ont jamais été décolorées.

Puis l'appétit diminue, surtout pour la viande. Le malade mange moins et maigrit (il aurait perdu 6 ou 7 kilogs depuis le début de sa maladie).

Au début de mai surviennent des épistaxis répétées. Pendant quinze jours, chaque matin, le malade saigne du nez, parfois assez abondamment. Son état de fatigue fait alors des progrès assez marqués pour le déterminer à entrer dans notre service, où il est depuis bientôt cinq semaines.

En dehors de la cirrhose, nous ne trouvons rien du côté

des divers organes. Le poumon, le cœur paraissent normaux. Il n'y a pas d'albuminurie, et la diurèse s'est toujours maintenue entre 1 litre et 2 litres et demi.

L'urée a varié entre 27 et 36 grammes par vingt-quatre heures, avec un régime lacto-végétarien.

Enfin l'urine est assez riche en indican.

Depuis son entrée dans le service, le malade, sous la seule influence du repos et du régime lacto-végétarien, a repris des forces et recouvré son appétit. Pourtant, il y a quelques jours, un début d'œdème s'est produit aux extrémités inférieures, mais cet œdème a aujourd'hui disparu, et malgré cela, l'augmentation de poids que nous avons enregistrée s'est maintenue presque intégralement. Il pesait 68 kilogs à son entrée ; il est passé à 75 kgs. 600 et pèse aujourd'hui encore 74 kgs. 300. Il a ainsi recouvré son poids normal. Actuellement il se sent très amélioré et va partir à Vincennes.

A l'examen clinique, teinte bronzée, brun moins mat qu'un mulâtre, cette teinte se retrouve sur le cou, le dos des mains, le pénis et le scrotum, et les mamelons sont d'une couleur presque noire.

En somme cette hyperchromie occupe les régions découvertes (sauf la paume des mains) et les parties normalement plus pigmentées. Elle est uniformément répartie, sans taches plus foncées, ni intervalles de peau saine.

Mais la peau n'est pas seule atteinte. On voit sur le bord de la langue, de part et d'autre de la pointe, trois taches ardoisées typiques.

Enfin, cette pigmentation n'est pas le seul caractère spécial qu'offre le facies de notre malade. Il montre deux autres particularités : du subictère des sclérotiques, d'ailleurs sans réactions de Guselin et de Hay dans les urines, et une série de ces petits nœvi capillaires et artériels, qui sont des signes révélateurs d'une affection hépatique.

A l'examen du foie, l'inspection montre déjà, dans la région de l'hypocondre droit et de l'épigastre, une certaine voussure ; le palper permet de sentir le foie uniformément augmenté de volume ; le bord antérieur, devenu mousse, descend à droite un peu au-dessous d'une ligne horizontale

passant par l'ombilic, tandis qu'à la percussion la limite supérieure est restée au niveau normal, la surface paraît lisse, la consistance est très ferme, presque dure.

On voit se dessiner sur la paroi, au niveau des flancs, un début de circulation collatérale, mais il n'y a pas trace d'ascite. La matité splénique est augmentée, sans que la rate soit appréciable au palper.

EXAMEN DU SANG : *Hématies*, 4.460.000.

Hémoglobine (à l'hémoglobininètre de Tallqvist) : 80.

Pas d'anisocytose, ni d'hémathies nucléées, mais d'hématies granuleuses.

Lencocytes : 10.000, dont 68 p. 100 de polynucléaires, 31 p. 100 de lymphocytes et mononucléaires, 1 p. 100 d'éosinophiles. Pas de pigment ocre.

Légère *diminution* de la résistance globulaire. Pas de pouvoir hémolysant du sérum.

Nous retrouvons chez ce malade également de la mélanodermie, la cirrhose qui est ici hypertrophique ; nous notons ici encore une diminution de la résistance globulaire.

Les trois observations que nous venons de relater sont les seules, à notre connaissance, où l'on ait pratiqué la recherche des stigmates hématologiques de l'hémolyse.

Mais il nous a paru utile de rapporter aussi quelques observations lyonnaises particulièrement intéressantes par l'intensité de la pigmentation ferrugineuse des organes, notamment deux observations qui figurent dans la thèse de Duvernay.

Nous donnerons aussi, à titre documentaire, un résumé d'observations de MM. Roque, Chalier, Nové-Josserand, montrant que *dans toutes les cirrhoses du foie, il existe de la sidérose viscérale*.

OBSERVATION IV

(Duvernay, thèse de Lyon 1905.)

Cirrhose pigmentaire. — Ascite abondante. — Epanchement pleural double, hématique. — Sang très pâle, souffles cardio-vasculaires de nature anémique, souffle oculaire. — Cholémie. — Teinte bronzée des téguments.

Marie D..., quarante-sept ans, cuisinière, entrée à l'hôpital de la Croix-Rousse, salle Sainte-Blandine, le 26 janvier 1903.

Antécédents héréditaires. — Nuls : père et mère morts de maladie inconnue ; un frère bien portant, un autre mort d'accident.

Antécédents personnels. — Bonne santé habituelle, pas d'antécédents bacillaires, pas d'antécédents spécifiques.

Réglée à seize ans. Toujours régulièrement. Mariée à vingt ans. Un garçon bien portant. Pas d'autres enfants, pas de fausses couches.

La malade est depuis vingt-cinq ans cuisinière ou femme de peine et avoue facilement des habitudes éthyliques. Elle buvait de préférence du vin, en quantité d'ailleurs très variable, de 1 à 2 litres par jour. Plus rarement elle prenait des liqueurs : c'était surtout alors du rhum dans de l'eau ; mais par contre, après son café, le matin et le soir, elle buvait tous les jours un peu de chartreuse, de curaçao ou d'eau-de-vie. Malgré cela, pas de tremblement des mains, de sensation de chute dans le premier sommeil, de cauchemar, etc.

L'affection actuelle remonte au mois de juillet dernier et débuta par une *diarrhée* qui fut très longue à cesser. Mais auparavant déjà la malade dit qu'elle mangeait peu, que son appétit était disparu depuis près de six mois.

La diarrhée dura deux mois, puis apparurent des *douleurs dans les hypocondres*. Au mois de novembre le ventre se mit à augmenter de volume. Depuis décembre les jambes sont enflées ; enfin, il y a trois semaines, sans cause, apparut

une *hémorragie sous-conjonctivale* droite, qui persiste encore aujourd'hui sous forme d'une large ecchymose. Pas d'épistaxis, pas d'hématémèse.

D'une façon générale l'état de la malade est bon, mais ses troubles digestifs, son œdème des jambes, son ventre augmenté de volume, l'engagent à entrer à l'hôpital où *elle vient se présenter à pied sans gêne et sans fatigue* le 25 janvier 1903.

A L'ENTRÉE. — *Abdomen* gros, proéminent, peu étalé. Les parois sont fermes, douleurs nulle part. Début de circulation collatérale. Ascite libre : sonorité médiane, matité dans les flancs, déplacement de cette matité, sensation de flot.

Le *foie* ne déborde pas les fausses côtes, sa matité remonte en haut, à la sixième côte. La palpation de la région est absolument indolore.

La *rate* est grosse, on ne la sent pas à la palpation, mais sa matité s'étend sur quatre bons travers de doigts.

Estomac légèrement dilaté : bruit de succussion.

Comme troubles digestifs fonctionnels, la malade ne se plaint que de son inappétence et d'une soif intense. Les aliments qu'elle prend sont bien digérés, pas de vomissement.

Thorax. — Matité des deux bases avec disparition des vibrations à l'auscultation ; d'une façon générale, le poumon droit respire moins bien que le gauche. De plus, la moitié inférieure des deux poumons à son murmure affaibli. Des deux côtés on entend des bruits secs interprétés comme des frottements pleuraux. Les sommets paraissent sains.

Cœur. — Bat régulièrement dans le cinquième espace, sous le mamelon. On entend un souffle peut-être extracardiaque doux, sans propagation, un peu en dedans et en haut de la pointe. Il n'est pas exactement systolique et crée à la région méso-cardiaque une sorte de rythme à trois temps. Souffle veineux continu aux vaisseaux du cou. Souffle oculaire.

Teinte foncée des téguments, pas jaune, mais plutôt bronzée.

Œdème des jambes avec nombreuses varicosités.

Urines épaisses, très colorées, riches en urates. Elles ne contiennent pas de pigments biliaires, pas de sucre, mais un nuage net d'albumine.

On fait à l'entrée le diagnostic de cirrhose, avec réserves, pour la teinte des téguments.

29 janvier. — Une ponction exploratrice de la plèvre gauche ramène un liquide très coloré, presque sanguinolent.

A l'examen microscopique il semble, uniquement formé de globules rouges, très peu de globules blancs, Ce n'est certainement pas du sang obtenu par piqûre du poumon, car le liquide est venu dès le début, sans bulle d'air, sans la « mousse » que donne cette piqûre.

30 janvier. — On prend à la malade 10 centimètres cubes environ de sang qu'on laisse coaguler ; le sérum donne avec l'acide nitrique nitreux un disque vert très net.

L'examen du sang montre une anémie considérable : à la piqûre, il est d'une pâleur extrême et le chiffre des globules est descendu à 1.922.000 globules.

L'examen des urines pratiqué par M. Métroz, pharmacien en chef de l'hôpital, donne les résultats suivants :

Volume des 24 heures	700 gr.
Urée par litre	10, 23
Urée pour 24 heures	7, 16
Azote uréique	4, 70
Azote total	5, 40
Rapport azoturique	0, 87
Albumine	Traces
Pigments biliaires	Néant
Urobiline	—
Sucre	—

La teinte bronzée des téguments s'accuse de plus en plus. Le diagnostic se précise et M. Bret présente la maladie comme une *cirrhose pigmentaire*, dans une clinique qu'il fit à cette époque à l'hôpital de la Croix-Rousse.

9 février. — Œdème de la paroi abdominale.

20 février. — Les urines sont foncées, pas de pigments, pas de sucre, même deux heures après les repas. Disque net d'albumine.

La température qui depuis l'entrée de la malade s'était toujours maintenue entre 38,5 et 37,5 subit une brusque élévation à 40, puis redescend à la normale, sans cause appréciable.

26 février. — Paracentèse abdominale. 5 litres de liquide citrin, donnant par centrifugation un caillot dans lequel on trouve surtout des lymphocytes, 31 % et des globules rouges 28 %, des cellules péritonéales 20 % et très peu de monos et de poly.

Après la paracentèse, l'examen du foie ne permet pas de le sentir, foie non hypertrophié par conséquent.

28 février. — La matité dans les parties déclives du thorax remonte en arrière des deux cotés jusqu'à l'angle inférieur de l'omoplate. A droite, silence respiratoire complet dans toute la zone de matité. A gauche, la respiration s'entend, bien qu'imparfaitement, accompagnée de ronchus sonores.

14 mars. — Depuis quelques jours, l'état de la malade semble s'aggraver : elle ne se lève plus. L'ascite augmente de nouveau. Depuis aujourd'hui la malade tombe dans une somnolence inaccoutumée. Albumine dans les urines. A la contre-visite du soir la dyspnée est très vive : la malade est obligée de faire de grands efforts pour lutter contre l'obstacle mécanique causé par son ascite. Le ventre est tendu fortement, l'œdème a envahi toute la paroi. La somnolence de la malade s'affirme : elle n'en sort que pour se plaindre de sa dyspnée.

Le soir, à 11 heures, l'interne est appelé auprès d'elle : la dyspnée est plus vive encore, le poulx semble un peu moins bon, il semble y avoir de la cyanose (difficile à juger à cause de la teinte des téguments). Il est fait une paracentèse d'urgence et on retire à la malade 5 litres de liquide. Injection préalable d'huile camphrée.

La malade sort un peu de sa torpeur, elle dit qu'elle est mieux et demande à dormir. Le poulx est un peu accéléré $P = 100$, mais peu dépressible.

15 mars. — La malade a eu une période d'agitation vers 2 ou 3 heures du matin, puis est retombée dans sa torpeur, on essaye de la faire boire : elle serre les dents. Elle ne répond que de temps en temps aux questions qu'on lui pose,

mais sans ouvrir les yeux. Pas de rythme respiratoire particulier, pas de myosis.

16 mars. — Depuis hier la malade est dans le coma : elle ne répond pas du tout ; laisse tomber ses bras quand on les soulève : $P = 36$; pouls $= 124$.

L'examen du sang montre une légère éosinophilie : 3 %. Pas de formes anormales, mais de grandes différences de taille entre les globules. Aucune masse pigmentaire sur les préparations.

17 mars. — La malade meurt dans la nuit sans avoir repris connaissance.

Autopsie. — Pratiquée le lendemain.

A l'ouverture de l'abdomen il s'échappe une grande quantité de liquide fortement teinté en rouge : environ 6 litres.

Il ne semble pas que cette coloration vienne des ponctions ; on ne trouve en effet aucune ecchymose, nulle part. La cicatrice de la ponction est nette, sans coloration. L'intestin grêle est pâle ; *les colons sont légèrement colorés en vert noir*. La voute diaphragmatique est fortement refoulée : à droite, elle remonte au troisième espace ; à gauche, jusqu'au quatrième.

Les organes thoraciques sont aussi repoussés vers le haut, surtout le poumon droit tassé dans la partie supérieure du thorax.

Dans les plèvres, 300 grammes de liquides à gauche ; 100 grammes environ à droite : liquide teinté en rouge.

POUMONS. — Droit : 470 grammes ; gauche : 450 gr. ; sains, sauf congestion des deux bases avec un peu d'œdème et adhérences anciennes du sommet droit.

Le tissu conjonctif du médiastin, comme d'ailleurs le tissu rétopéritonéal est infiltré et se laisse déchirer facilement.

FOIE. — Est plus gros qu'on ne s'attendait : il a un volume normal. Son poids est de 1500 grammes. La surface aussi bien que les coupes offrent une coloration *jaune chamois* ; elles sont parsemées de granulations à peine saillantes, le diamètre à peu près égal, ne dépassant guère le diamètre d'une tête d'épingle ou d'un pois dans les dimensions extrêmes. La consistance de l'organe est très dure ;

il offre au couteau la résistance du caoutchouc. Sur la face diaphragmatique, adhérences péritonéales. Vésicule un peu grosse.

RATE. — Hypertrophie : 320 grammes. Scléreuse.

REINS. — Sont de taille moyenne (125 grammes), nombreux sillons à la surface. La capsule se laisse ôter avec facilité. Atrophie de la surface corticale qui a une forte coloration peu différente de celle des pyramides.

CŒUR. — Petit. Pas de persistance du trou de Botal. La valvule mitrale ferme mal et offre des signes d'endocardite ancienne, synéchies des cordages, boursoufflement léger des rebors valvulaires. Les deux valves laissent entre elles un orifice légèrement rétréci laissant passer le doigt.

Pas d'*athérome aortique*.

CERVEAU. — Sain, sans hémorragies, ni cérébrale, ni méningée.

CAPSULES SURRÉNALES. — Sont petites, mais macroscopiquement ne présentent aucune lésion.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Fixation au liquide de Müller. Inclusion à la paraffine. (Il n'a pu malheureusement être examiné que des fragments de foie et de rein).

FOIE. — A un faible grossissement (Verik 2) deux choses frappent immédiatement : la cirrhose énorme et la surcharge pigmentaire,

La cirrhose est excessivement développée, biveineuse, disséquant les lobules en une masse de petits fragments qui n'en représentent plus que le tiers, ou le quart. Les travées conjonctives, roses avec l'éosine, rouge éclatant avec la picro-fuchsine, sont très épaisses et visibles à l'œil nu. Elles contiennent surtout dans la partie avoisinant le lobule des masses de pigment jaune ocre, coloré en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Très peu de cellules jeunes dans les travées, sauf par places, au voisinage des cellules hépatiques.

La surcharge pigmentaire frappe surtout les cellules des lobules ; il n'y a aucune règle dans sa répartition. La majorité des cellules sont atteintes, mais inégalement. Les plus atteintes sont bourrées de masses pigmentaires qui les déforment. Celles qui sont moins riches en pigment le con-

tiennent sous forme de grains fins. Il existe enfin un grand nombre de cellules en voie de dégénérescence graisseuse : elles ne contiennent aucun pigment. Le pigment visible sans coloration reste ocre sous l'action des colorants cellulaires tels que l'éosine. Il devient noir avec le sulfhydrate d'ammoniaque et bleu avec le ferro-cyanure et l'acide chlorhydrique.

A un fort grossissement (Verik 6, Zeiss 8), confirmation des faits ci-dessus. Les cellules bourrées de masses pigmentaires n'ont plus de noyau colorable, elles sont déformées et les travées où elles se trouvent en sont comme disloquées.

Dans les cellules moins riches en pigment, celui-ci apparaît sous forme d'une fine poussière, qui se trouve généralement d'un seul côté du noyau. Quand deux cellules sont accolées, il en résulte que la poussière pigmentaire se trouve sur leur bord tangent, comme si elle affluait vers le pôle non vasculaire de la cellule. Les noyaux de ces cellules sont colorables à l'hématéine : d'ailleurs, dans leur ensemble, elles sont mieux conservées que les cellules précédentes.

Les cellules en voie de dégénérescence graisseuse n'ont toujours pas de pigmentation.

Dans les vaisseaux, il est difficile de dire s'il existe des masses pigmentaires libres, ou si celles qu'on y voit viennent des cellules voisines détruites ; car, comme nous le signalions ci-dessus, beaucoup de travées sont disloquées. A plus forte raison, il est impossible de dire si la paroi des capillaires contient du pigment.

Dans le tissu de sclérose : grosses masses pigmentaires, dont quelques-unes incluses dans des cellules hépatiques isolées. Parfois, le pigment forme des masses, allongées dans le sens des travées fibreuses : il semblerait qu'il s'agit du résidu pigmentaire d'une série de cellules détruites. Rien dans les canaux biliaires et les vaisseaux portes.

REIN. — Sclérose de l'organe, avec congestion de la substance corticale. La sclérose est peu marquée généralement, sauf par points localisés correspondant le plus souvent à la zone sous-capsulaire et aux sillons visibles macroscopiquement. .

Par une coloration banale à l'hématéine-éosine les cellules ne paraissent pas pigmentées comme les cellules hépatiques : mais, après réaction, soit du ferrocyanure- HCl , soit du sulfhydrate, on y voit apparaître des grains d'une finesse extrême, très distincts, avec les forts grossissements. Ces grains occupent de préférence les cellules des tubes contournés ; nous les avons vus également dans la substance interpyramidale (colonnes de Bertin), étaient-ils dans des cellules appartenant à des tubes contournés ou à des branches ascendantes de Henle, nous ne saurions le dire. En tout cas, jamais de pigment, ni dans les vaisseaux, ni dans le tissu conjonctif.

OBSERVATION V

(Duvernay, thèse de Lyon, 1905).

Cirrhose alcoolique à marche rapide (6 mois).

Hémiplégie par hémorragie cérébrale. — Autopsie. — Cirrhose atrophique avec hémosidérose viscérale. Foie, Pancréas, Rate. — Hémorragies méningées et hémorragie cérébrale.

Antoine B..., cinquante et un ans, teinturier. Entre le 31 août 1899, à la clinique de M. le professeur Boudet. Rien à noter dans les *antécédents héréditaires*.

PERSONNELLEMENT, le malade n'a jamais eu de maladie vénérienne, mais il a fait, et depuis longtemps, de nombreux excès alcooliques (il boit surtout de l'absinthe).

Scorbut pendant son service militaire en Algérie. Pas de paludisme ni de dysenterie. Une bronchite il y a une dizaine d'années.

L'*affection actuelle* a débuté il y a cinq ou six mois par des troubles digestifs, de l'anorexie, mais il y a seulement trois semaines que le malade a vu se produire à peu près en même temps une augmentation notable du volume du ventre et de l'œdème des membres inférieurs.

A l'examen, on constate de la persistance de l'œdème des

jambes, une ascite déjà abondante avec absence de circulation veineuse sur la paroi abdominale.

La matité hépatique est peu étendue ; le foie ne dépasse pas le rebord costal, il semble plutôt petit.

La matité splénique est impossible à délimiter, à cause de l'abondance de l'ascite.

Rien du côté du cœur ni de la circulation. Rien aux poumons, ni toux, ni expectoration.

Pas d'albumine.

4 septembre. — On constate ce matin un aspect singulier des membres inférieurs. La jambe droite présente des plaques irrégulières rouges, ne s'effaçant pas par la pression, cela ressemble à du *purpura* ; la jambe gauche présente aussi une vaste plaque rouge, mais d'un rouge moins vif, cela paraît plus ancien ; il y a un peu de desquamation. Le malade affirme n'avoir jamais eu aucune espèce d'hémorragie.

6 septembre. — L'éruption a envahi les membres inférieurs jusqu'aux cuisses, où elle présente l'aspect d'un érythème. Aux mollets, l'aspect purpurique persiste.

7 septembre. — L'éruption diminue légèrement. Toujours pas d'albumine.

8 septembre. — Rougeur moins vive des jambes. Rien au cœur. Pas d'albumine.

11 septembre. — Aux membres inférieurs il n'y a plus qu'une rougeur diffuse avec desquamation. Sur le tronc on note des taches rouges serpigineuses disséminées avec desquamation également. Pas trace d'ictère.

12 septembre. — Hier le malade se promenait dans la salle quand il est tombé tout à coup, mais sans perte de connaissance. On dut le transporter dans son lit, il avait tout le côté droit paralysé.

Ce matin la paralysie a presque disparu, mais pas complètement.

Le malade n'avait pas eu de céphalée durant les jours précédents.

Le poulx est un peu tendu, plutôt ample que tendu. Pas de saillies des temporales. La parole est un peu pâteuse, mais le malade n'a pas d'aphasie, et n'en a eu à aucun moment.

La langue est un peu déviée à droite, il peut assez bien siffler ; très légère asymétrie faciale, apparente surtout dans les grimaces.

Le malade fait tous les mouvements commandés, mais avec une certaine maladresse. Pas de contractures.

La sensibilité est un peu amoindrie dans les membres à droite et dans le même côté du tronc. A partir de quelques centimètres au dessous du genou droit il y a anesthésie complète.

Rien à la face au point de vue sensitif.

Il n'y a aucun trouble de la vue ni de la musculature oculaire.

13 septembre. — Les mouvements du bras droit ont l'air d'être ce matin un peu plus difficiles. Râles aux deux bases. Crachats séro-purulents un peu teintés de sang.

15 septembre. — L'ascite augmente. On constate de l'œdème du scrotum dont la peau est très rouge et desquamante.

Le tronc est toujours semé de taches rouges formant une série de petites lignes ondulées légèrement surélevées, roses et ayant chacune une petite fissure comme axe.

Matité aux deux bases surtout à droite, avec grande obscurité de la respiration. Bronchite aux deux sommets. Le malade parle toujours difficilement, on a peine à le comprendre, la langue déviée à droite.

Teint terreux sans trace d'ictère. Pouls 88, régulier, assez bon.

18 septembre. — L'état du malade s'est brusquement aggravé ce matin ; il est au plus mal, il vomit abondamment un liquide grisâtre fétide.

19 septembre. — Le malade est mort à 7 heures du matin.

AUTOPSIE. — *20 septembre*, vingt-six heures après la mort.

Cadavre très cyanosé, grosses veines violacées sur le thorax et l'abdomen.

A l'ouverture du cadavre, il s'échappe de la cavité péritonéale 10 à 15 litres de liquide ascitique faiblement teinté en jaune par la bile. Pas de pigmentation du péritoine.

RATE. — (410 grammes) est grosse, périsplénite très marquée ; adhérences aux organes voisins.

Malgré la couleur sombre vineuse de son parenchyme, on provoque nettement la réaction ferrique par le sulfure d'ammonium.

Le FOIE. — (1300 grammes), petit de volume et rétracté, présente l'aspect du foie clouté. Les modules de la surface sont vivement teintés en noir, d'où l'aspect légèrement bronzé.

A la coupe, tissu dur, résistant, cirrrose. La teinte du parenchyme est d'un jaune ocre caractéristique ; elle devient brusquement noire verdâtre au contact du sulfure d'ammonium.

Rien du côté des voies biliaires. Pas de compression, pas de ganglions du hile, pas de calculs dans la vésicule.

Le PANCRÉAS. — (120 gr.), dur, scléreux, présente à sa surface quelques petits points noirâtres. A la coupe, teinte jaune ocre, moins intense que celle du foie. Réaction très nette par le sulfure d'ammonium.

Les REINS, — sont très congestionnés, de couleur rouge sombre.

Le CŒUR. — (280 gr.), ne présente rien de particulier. Muscle cardiaque sain. Rien aux orifices ni aux valvules.

Quelques centimètres cubes de liquides dans le péricarde, pas de lésions des feuillets.

POUMONS. — Enorme congestion des bases des deux côtés, les alvéoles sont remplies de sérosités sanguinolentes. La base du poumon droit est complètement privée d'air. Le sommet présente une cicatrice de tuberculose ancienne. Aucune adhérence.

CERVEAU. — Hémorragies méningées en nappes diffuses et très étendues des deux côtés, surtout à droite, occupant la région occipitale.

A droite, il y a un véritable foyer en ce point, débordant vers la région pariétale. A gauche, l'hémorragie est plus diffuse et moins localisée. Tous les vaisseaux superficiels (veines) sont distendus et gorgés de sang.

Les méninges s'enlèvent facilement, il n'y a pas d'adhérences.

A la coupe, rien dans l'hémisphère droit. A gauche : épanchement hémorragique intraventriculaire qui se pro-

longe jusqu'au cul-de-sac occipital, laissant indemnes les noyaux gris centraux et la capsule interne.

Il existe, de plus, un foyer hémorragique très étendu, rempli de sang et de caillots du volume d'une grosse noix, occupant toute la région comprise au-dessous des circonvolutions pariétale ascendante, première et deuxième pariétale jusqu'au pli courbe.

Cette hémorragie a détruit toute la substance cérébrale sous-jacente à l'écorce. Il ne reste plus que la substance corticale intacte, formant une mince paroi au foyer hémorragique.

Du côté de la face interne (région inter-hémisphérique), il ne reste aussi qu'une mince paroi corticale.

Rien au cervelet, protubérance, bulbe.

Examen histologique. — Pièces fixées par l'alcool et le liquide de Müller. Inclusions à la paraffine. Colorations diverses.

FOIE. — Cet organe présente un degré avancé de *cirrhose*. C'est une cirrhose nettement périlobulaire, ayant son point de départ dans les espaces portes.

Il existe du pigment en quantité notable.

L'état de la cellule hépathique est très variable suivant les points. D'une manière générale, elle est assez bien conservée à la *périphérie des lobules* : les cellules peuvent être individualisées, leur noyau se colore bien, le protoplasma teinté en rose par l'éosine renferme quelques fines granulations de pigment.

Au centre du lobule, au contraire, on constate l'existence de vacuoles arrondies, analogues à ce que produit la dégénérescence graisseuse. Les cellules perdent leur individualité, elles sont déformées, leur protoplasma reste incolore ou disparaît tout à fait, les cellules sont réduites à leurs noyaux plus ou moins comprimés entre les contours des vacuoles. *En ces points, on ne trouve à peu près point de pigment.*

Le tissu conjonctif est très développé, les travées sont larges ; par places, il y a de grands espaces conjonctifs s'étendant sans doute à la place de lobules disparus. Certains lobules sont du reste très petits et comme en voie de

disparition. Ce tissu conjonctif est *adulte*, assez dense, formé de fibres plus ou moins longues, ondulées et parallèles, revêtant par place l'aspect du tissu fibreux. Enfin, on trouve au sein de ces espaces conjonctifs des foyers, peu nombreux du reste, de leucocytes. Il existe surtout une importante néoformation de canalicules biliaires.

Les vaisseaux sanguins ne paraissent pas avoir subi de modifications importantes.

Le PIGMENT présente par le sulfure d'ammonium la réaction caractéristique des sels de fer. Il est assez abondant, se rencontre dans les cellules hépatiques et dans le tissu conjonctif, mais d'une façon inégale et sous des formes différentes.

D'une manière générale, il est plus abondant dans les espaces conjonctifs et surtout s'y montre sous forme de grains inégaux, volumineux, dépassant le volume des leucocytes et même des cellules hépatiques. Ces grains sont irréguliers, arrondis ou anguleux, de couleur jaune rouille. Ils se disposent en files longitudinales, courtes, entre les fibres conjonctives et parallèles à leur direction. Ils ne suivent ni le trajet des vaisseaux, ni celui des canaux biliaires.

Dans les cellules hépatiques, ce pigment affecte un tout autre aspect. Il se présente sous forme de *grains très fins*, répandus dans le protoplasme cellulaire autour du noyau. Ils présentent le même aspect et les mêmes réactions que le précédent dont il ne diffère que par le volume.

Ces grains se rencontrent plutôt dans les cellules de la *périphérie* du lobule, en opposition avec la dégénérescence graisseuse qui se trouve au milieu, et constituent une sorte d'anneau pigmenté circulaire. Dans l'intérieur du lobule on trouve parfois un ou plusieurs petits îlots de cellules à pigment qui d'ailleurs n'occupent pas forcément le centre du lobule.

PANCRÉAS. — Cet organe présente, comme le foie, un certain degré de sclérose mais moins marqué. Le pigment moins abondant aussi se montre dans le foie sous deux aspects différents suivant qu'on l'examine dans les espaces conjonctifs ou dans les cellules pancréatiques.

Dans ces dernières, la systématisation par rapport au lobule cunéiforme est moins apparente que dans le lobule hépatique. Il n'y a pas de ceinture pigmentaire périlobulaire, mais le pigment se trouve distribué d'une façon irrégulière par îlots qui ne répondent à rien de précis.

OBSERVATION VI

(Roque, Chalier, Nové-Josserand).

Journal de Phys. et de Path. gén., 1913.

D..., François, 52 ans. Syphilis il y a 30 ans. Alcoolisme mixte considérable ancien. Obésité datant de plusieurs années. A l'entrée, le 27 avril 1910, quelques petits signes de cirrhose (circulation complémentaire). Ni sucre, ni albumine.

A un deuxième séjour, juillet 1911, même état. En outre, *glycosurie* abondante (31 gr. par litre, 68 gr. dans les vingt-quatre heures); pas d'albumine; augmentation assez notable de l'ammoniaque urinaire; proportion d'urée un peu au-dessous de la normale. Dans le sang, 2 gr. 12 de sucre ‰ (examen du 11 juillet).

Le 8 septembre 1911, 8 gr. 30 de sucre par litre d'urine; 11 gr. par 24 heures. Pas d'acétone. Pas d'albumine, mais beaucoup d'*urobiline*.

Le 3 octobre 1912, nouveau séjour: état comateux, indépendant du diabète; il n'existait plus de sucre dans les urines; ni acétone, ni acide diacétique, ni acide boxybutyrique. Il s'agissait d'une méningite cérébro-spinale due au pneumo-bacille de Friedlander.

SANG. — LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE recherchée le 20 juillet 1911, était légèrement diminuée: $H' = 0,48$ NaCl ‰; $H^s = 0,42$; $H^o = 0,32$.

AUTOPSIE. — Le 6 octobre 1912. Obésité considérable avec surcharge adipeuse de tous les organes. Pas d'ascite.

Foie volumineux (2300 gr.). Périhépatite donnant l'aspect glacé. Pas de ficelage. Cirrhose cloutée hypertrophique typique. Rate grosse (460 gr.), dure, avec péricapsulite lui donnant l'aspect glacé.

Le *pancréas* a subi macroscopiquement une infiltration graisseuse presque totale. Les *reins* sont gros, mais d'aspect normal. Les *surrénales* sont putréfiées. Rien au *cœur* ni à l'*aorte*. Pas de tuberculose pulmonaire. *Méningite* cérébro-spinale suppurée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie* : cirrhose annulaire extrêmement accentuée ; travées fibreuses très épaissies, infiltrées de petites cellules rondes ; les lobules hépatiques sont réduits à la moitié, au moins, de leur surface ; dégénérescence graisseuse très accusée dans tous les lobules. *Rate* : hyperplasie marquée du tissu médullaire ; les follicules lymphoïdes restant à peu près dans leur état normal. *Rein* : normal.

Surrénales : Quelques points hyperplasiques sous la capsule.

Ganglions : normaux. *Pancréas* réduit à du tissu adipeux, avec, par endroits, des nappes où il est impossible d'en reconnaître la structure glandulaire ; c'est un stroma mêlé de noyaux, sans caractères particuliers.

ETUDE DU FER. — RECHERCHE MACROSCOPIQUE. — En deux secondes, le *foie* (lobes droit et gauche) vire au bleu de Prusse foncé, mais pas très foncé. La *rate* aussi. Ni les *reins*, ni les *capsules surrénales* ne virent, même en plusieurs minutes.

RECHERCHE MICROSCOPIQUE. — *Foie* : surcharge générale très nette et dans quelques lobules très importante, toujours sous la forme de petits grains arrondis, bleu de Prusse intra-cellulaires. Dans les travées scléreuses on peut dire qu'il n'y a pas de dépôt ; on en voit dans une ou deux cellules, mais tout porte à croire que ce sont des cellules hépatiques isolées et perdues dans la sclérose. Dans les vaisseaux portes on voit des hématies et des globules blancs, mais pas de pigment.

Rate : surcharge absolument considérable, nettement supérieure à celle du foie, d'après les coupes ; le pigment bleu est assez abondant dans la capsule, mais il est avant tout disposé en amas dans la pulpe. Les grains sont généralement plus gros que dans le foie, ici comme dans les autres coupes de rate que nous avons examinées ; mais

dans les cellules qui contiennent peu de pigment, les grains sont aussi petits que dans le foie. Dans les voies lacunaires de la rate, on distingue par endroits des amas d'hématies avec des globules blancs (polynucléaires, lymphocytes plus rares, petits mononucléaires) ; il est rare de voir dans leur protoplasma des granulations bleu de Prusse, mais cela arrive ; en outre, on voit des particules libres, très fines parfois, d'autres fois de la grosseur d'un lymphocyte, colorées en bleu de Prusse.

Reins, surrénales, ganglions, pancréas : pas trace de pigment.

DOSAGE DU FER en Fe $\frac{\text{‰}}{100}$ d'organe frais :

Foie lobe droit.....	0,520
Foie lobe gauche.....	0,456
Rein.....	0,152
Rate.....	0,722
Sang..	0,541
Bile.....	0,031

OBSERVATION VII

(Roque, Chalier, Nové-Josserand).

Journ. de Physiol. et de Path. gén., 1913.

B..., 45 ans, entre le 8 mai 1912. Ictère. Purpura. Insuffisance aortique d'origine artérielle. Cirrhose typique du foie. Mort le même jour.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie* : cirrhose très accusée, jeune et en évolution ; la cellule hépatique ne paraît pas altérée. *Rate* : un peu scléreuse, congestionnée ; notable diminution des formations lymphoïdes. *Rein* : néphrite légère, parcellaire, ancienne.

ETUDE DU FER. RECHERCHE MACROSCOPIQUE. — En une seconde, *foie* et *rate* virent au bleu, avec la même intensité. Le *rein* ne vire pas.

DOSAGE :

	Eau ‰	Fe ‰ org. frais	Fe ‰ org. sec.
Foie lobe droit...	756	0,344	1,410
— — gauche..	742	0,343	1,330
Rate	722	0,345	1,220
Rein	779	0,169	0,815

RECHERCHE MICROSCOPIQUE. — *Foie* : très abondante surcharge des cellules hépatiques par le pigment virant au bleu de Prusse ; très peu de pigment ocre. Les grains bleus sont exclusivement intra-cellulaires ; ils entourent le noyau ; ils respectent les travées fibreuses et les espaces portes sclérosés. Les cellules qui en contiennent ne se distinguent en rien de celles qui n'en ont pas.

Rate : Très abondante surcharge, toujours sous forme de petits grains, parfois du volume d'une hématie, mais toujours bien arrondis et toujours intra-cellulaires dans les cellules de la pulpe ; il n'y en a pas dans la capsule fibreuse.

Rein : absence totale de pigment.

OBSERVATION VIII

(Roque, Chaliér, Nové-Josserand).

Journal de Physiol. et de Path. gén., 1913.

Ep... Jules, 49 ans, entre le 30 août 1911. Coma datant de 48 heures avec très léger subictère. Ni albumine, ni sucre. Mort le 31 août 1911.

AUTOPSIE. — Cirrhose avec pigmentation typique du *foie* (1 kgr. 700).

Rate brune et ferme (210 gr.). Gros *reins* fermes (300 gr. chaque). Rien au cœur. Rien aux autres organes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie* : cirrhose annulaire très ancienne et récente, en évolution. *Rate* : sclérose assez marquée ; disparition des formations lymphoïdes. *Reins* et *ganglions*, pas d'altération.

ETUDE DU FER. RECHERCHES MACROSCOPIQUES. — Le *foie* vire instantanément et fortement, surtout dans les points où on voit du parenchyme hépatique respecté par la sclérose.

La *rate* vire au bleu presque instantanément dans la région capsulaire.

Le *rein* reste absolument incolore.

RECHERCHE MICROSCOPIQUE. — *Foie* : surcharge notable des cellules hépatiques, mais pas dans toutes, loin de là ; dans le même lobule, on voit côte à côte des cellules pigmentaires et de non pigmentées. Pas de pigment ocre.

Rate : très notable surcharge dans la capsule, moindre dans le tissu de la pulpe. On a l'impression que la rate est plus riche en pigment que le foie.

Rein : pas de pigment.

Ganglion : pris vers la tête du pancréas. Quelques cellules seulement sont surchargées de pigment bleu, dans la région centrale du ganglion.

OBSERVATION IX

(Roque, Chaliér, Nové-Josserand)

Journal de Physiol. et de Path. gén., 1913.

G... Jean-Marie, 42 ans. Alcoolisme mixte accusé. Pneumonie droite en 1911. Depuis janvier 1912, ictère léger, s'accusant progressivement, sans prurit, sans décoloration des matières. Quelques jours avant l'entrée, délire d'apparition brusque. A l'entrée, le 15 mai 1912, gros foie douloureux avec météorisme abdominal et ascite. Rate grosse. Ictère. Température à 38°. Urines foncées sans sucre ni albumine, mais avec pigments biliaires. Le délire disparaît mais les signes cirrhotiques et l'ictère persistent. La mort survient le 4 juillet 1912.

AUTOPSIE. — *Foie* (1105 gr.) ; cirrhose cloutée atrophique typique. Rien aux voies biliaires. — *Rate* (230 gr.), molle, diffluente. — *Pancréas* (83 gr.), entouré d'une gangue fibrolipomateuse. — *Reins* (310 gr. les deux), normaux. Rien au cœur, ni au tube digestif, ni aux surrénales, ni aux ganglions péripancréatiques. Pas de tuberculose ; pas de lésion des ganglions bronchiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie* : cirrhose annulaire absolument intense ; il ne reste presque plus de parenchyme

hépatique ; elle est surtout ancienne. La cellule hépatique paraît normale par places ; dans d'autres lobules, elle se colore très mal ; noyau et cytoplasma.

Rate : sclérose par places, légère. Hypertrophie du tissu de la pulpe.

Pancréas, ganglions mésentériques, surrénales, reins : rien à signaler.

ETUDE DU FER. RECHERCHE MACROSCOPIQUE. — Le foie vire intensément au bleu en quelques secondes, ainsi que le pancréas et les ganglions péripancréatiques. La rate vire au bleu très nettement et aussi vite, mais moins intensément. La capsule surrénale vire infiniment peu. Le rein et le cœur restent à peu près incolores.

DOSAGES en Fe pour 1000 d'organe frais :

Foie lobe droit.....	0,350
Foie lobe gauche.....	0,400
Rate.....	0,545
Pancréas.....	0,323
Reins.....	0,168
Sang.....	0,405

RECHERCHE MICROSCOPIQUE. — *Foie* : surcharge extrêmement accentuée par le pigment coloré en bleu de Prusse ; toujours sous forme de petits grains intra-cellulaire, respectant les travées de sclérose et les vaisseaux. La surcharge frappe sans distinction, aussi bien les cellules d'aspect normal que celles qui se colorent mal.

Rate : surcharge colossale dans la capsule et dans le tissu pulpaire ; là, alors, il y a des amas formés de gros grains à contours vifs ; la teinte bleu de Prusse a diffusé en nuage tout autour de ces amas ; dans la capsule, il y a de véritables blocs à arêtes vives comme des cristaux et on ne saurait mieux comparer cette capsule qu'à une endaorte avec dépôts athéromateux. Dans les tout petits amas intra-cellulaires de la pulpe, la surcharge reprend la forme de petits grains bien ronds, très fins.

Pancréas : beaucoup de cellules des acinoglandulaires présentent une légère surcharge, mais très nette, par de très petits grains bleus de Prusse, intra-cellulaires.

Ganglion mésentérique : pas de pigment. *Surrénales* : pas de pigment. *Rein* : pas de pigment.

CHAPITRE. III

Exposé pathogénique

Nous avons rapidement esquissé, dans le chapitre Introduction, l'historique des cirrhoses pigmentaires et signalé les diverses conceptions pathogéniques des auteurs. A l'heure actuelle, il semble que l'accord se soit fait sur la pathogénie proposée par Castaigne. Aussi exposerons-nous seulement en détails, la conception qu'il a défendue à maintes reprises ; nous la discuterons et enfin exposerons la théorie que nous admettons avec MM. Roque, Chalié et Nové-Josserand.

THÉORIE DE CASTAIGNE.

Cet auteur sépare radicalement les états où se voit une mise en liberté d'hémoglobine et une surcharge ferrugineuse étudiés par les auteurs allemands, des

cirrhoses pigmentaires vraies. Il pense que dans ces états avec surcharge ferrugineuse, la rubigine résulte d'une hémolyse qui a pu s'effectuer à la fois dans plusieurs viscères, mais non pas dans le sang circulant, et ceci est un fait banal se rencontrant dans des affections dissemblables et en dehors de la cirrhose pigmentaire vraie.

Quant à cette dernière affection, elle est le résultat de l'hyperactivité de la cellule hépatique et il n'y a que la pigmentation due à cette hyperhépatie qui mérite le terme de cirrhose pigmentaire, le reste n'étant que de l'hémosidérose banale.

L'auteur estime donc que dans la pathogénie des cirrhoses pigmentaires, le foie seul joue un rôle exclusif, capital, sans qu'aucun phénomène hémolytique particulier intervienne.

L'explication de cet exposé pathogénique est fournie par l'expérimentation, et en effet, M. Castaigne rend le foie d'un chien hyperactif en injectant dans son cholédoque de la pilocarpine et trouve, après ingestion exagérée de fer organique alimentaire, ou injection d'une solution de sel de fer dans la veine porte, que le foie est pigmenté, alors que sans cette hyperhépatie primitive, qui est ici expérimentale, le foie n'aurait pas fixé le fer.

Quoi qu'il en soit, pour M. Castaigne, la cellule hépatique hyperactive s'infiltre de pigments sanguins dans des proportions telles, qu'elle finit par se désagréger et ses pigments sont repris et transportés par les lymphatiques du foie, dans les ganglions du hile et de la région cœliaque et secondai-

rement ils vont gagner le pancréas, la rate, la paroi abdominale et les ganglions mésentériques.

Après ce premier trajet, les pigments vont gagner par voie thoracique les ganglions du médiastin.

Enfin, ces grains pigmentaires vont se répandre dans les différents organes en se généralisant et surcharger ainsi les reins, la moëlle osseuse, la rate, les ganglions, les téguments.

Il y aurait donc trois étapes lymphatiques destinées à s'opposer à la généralisation du pigment, à le fixer ou à le détruire : étape abdominale, étape médiastinale et enfin étape lymphatique généralisée. « Dans le cas d'infiltration pigmentaire par hyperhépatie l'étape lymphatique abdominale est beaucoup plus prononcée, car non seulement les ganglions deviennent des *minerais de fer*, mais encore tout le réseau lymphatique situé sous le péritoine viscéral est injecté, et ainsi s'explique la présence du pigment dans le pancréas, la rate, la paroi de l'intestin ».

« Quant à la pigmentation des poumons et surtout du cœur, elle est ultérieure à celle des autres organes et elle ne s'effectue que quand les ganglions médiastinaux laissent s'irradier le surplus de pigments vers ces organes, et dès lors il devient facile de concevoir qu'une cirrhose pigmentaire se présente à tous les degrés, depuis la pigmentation trouvée d'autopsie, jusqu'à la mélanodermie, et ceci suivant le degré d'évolution de la pigmentation.

Cette pathogénie explique de même, outre la cirrhose pigmentaire, l'hyperproduction glycosique par le même processus d'hyperhépatie. L'adjonction,

à la cirrhose hypertrophique pigmentaire, de la glycosurie réalise le complexe symptomatique du diabète bronzé. De même on pourra avoir, au lieu de l'hyperglycémie, de l'hyperazoturie, bref, suivant l'hyperperfonctionnement de la cellule hépatique sur le pigment ferrugineux du sang, sur le sucre ou sur les corps azotés, on aura : l'hypergénésie pigmentaire, le diabète bronzé, l'hyperazoturie, résultant tous de l'hyperactivité de la cellule hépatique.

La *critique* de cette théorie si captivante a été faite par Duvernay, dans un article de la *Province médicale*. Nous jugeons bon de rapporter ici, avec ses détails, les objections que cet auteur a faites à la conception de M. Castaigne.

M. Duvernay commence par réfuter la division que M. Castaigne crée entre l'hémosidérose banale et les cirrhoses pigmentaires, disant « que la distinction qui fait la base de la théorie de M. Castaigne, entre les syndromes pigmentaires et les simples hémosidéroses n'est justifiée par rien. »

Cliniquement il est impossible, dit-il, de faire une distinction entre ces affections, car il n'existe pas une limite nette pouvant séparer l'hémosidérose des cirrhoses pigmentaires.

La même objection est faite en ce qui concerne l'anatomie pathologique : la pigmentation du foie et son aspect sont les mêmes aussi bien dans les hémosidéroses banales que dans les cirrhoses pigmentaires ; il n'est pas certain, d'autre part, que l'étude du rein permette une distinction radicale

entre les syndromes pigmentaires (où il serait sain) et les sidéroses banales (où il serait pigmenté) ; pas plus l'état du cœur ne peut pas mettre une distinction entre ces deux ordres de phénomènes.

Quant à la cellule hépatique hyperactive, « c'est un fait commun à tous les cas de sidérose, se rencontrant aussi bien dans les cirrhoses pigmentaires que dans l'hémosidérose. »

À ces critiques s'adressant d'une manière générale à la conception pathogénique de M. Castaigne sur les cirrhoses pigmentaires, Duvernay ajoute des objections de détail, quant au mécanisme de la pigmentation.

Il ne s'explique pas les trois étapes lymphatiques de M. Castaigne. En admettant le passage de la rubigine de la cellule hépatique dans les lymphatiques, qui à leur tour la portent aux ganglions ; comment concevra-t-on que ces cellules pigmentées puissent remonter le cours de la lymphe et venir infiltrer le pancréas. Mais même en admettant l'étape abdominale, l'étape médiastinale est encore autant, sinon plus inexplicable, car au-delà des ganglions abdominaux, les lymphatiques aboutissent à la citerne de Pecquet, et au lieu de passer dans les ganglions médiastinaux par des anastomoses transphréniques, le pigment ne peut que gagner la veine sous-clavière par l'intermédiaire du canal thoracique et pénétrer ainsi dans la circulation générale. On ne s'explique donc pas la voie lymphatique que fait suivre l'auteur aux grains pigmentaires pour venir infiltrer les ganglions médiastinaux, et même, si cela pouvait se faire,

par quelle voie ces grains pigmentaires vont-ils pouvoir aboutir au cœur et le pigmenter ? car si la lymphe vient des organes, elle ne s'y rend pas et il faudrait que les cellules sidérophères remontent à contre courant les voies lymphatiques pour aller se fixer dans les viscères, ce qui ne peut être accepté.

Il n'existe donc, pour Duvernay, aucune distinction entre les hémosidéroses banales, et les cirrhoses pigmentaires. Elles ont la même pathogénie.

THÉORIE DE DUVERNAY.

Pour cet auteur, « une hémolyse suffisamment prolongée amène toujours : d'abord de la surcharge pigmentaire ferrugineuse des organes, puis de la mélanodermie ».

Le foie est-il sain, cette hémolyse ne produira que l'*hémosidérose viscérale* ; au contraire, la glande hépatique présente-t-elle des lésions, comme dans le cas des cirrhoses par exemple, la *mélanodermie* sera le résultat de l'hémolyse prolongée.

Tant que la quantité d'hémoglobine à éliminer n'est pas trop considérable, le foie remplit ses fonctions en décomposant cet excès d'hémoglobine et en éliminant les deux pigments qu'il en aura tirés, comme cela se voit dans les cas de faibles destructions de globules rouges : fièvres, infections, traumatismes, etc...

Cette quantité atteint-elle des proportions plus considérables, la cellule hépatique n'est plus aussi apte que tout à l'heure à remplir ses fonctions d'éli-

mination, et ainsi, si elle arrive à éliminer le pigment biliaire, elle ne pourra plus se débarrasser que d'une partie du pigment ferrugineux dont le reste s'emmagasinera dans la cellule hépatique, sous forme de grains de différentes dimensions décelables par les réactifs chimiques.

Donc « l'intensité de la surcharge pigmentaire dépendra de l'intensité de l'hémolyse et de sa prolongation ».

Tant que le foie restera sain, la surcharge pigmentaire ferrugineuse sera à peu près nulle ; mais s'il est lésé et surtout si l'hémolyse est prolongée, la surcharge sera plus intense et d'autant plus intense que la lésion aura frappé plus de cellules hépatiques.

Quand le foie s'achemine vers l'insuffisance, le pigment ferrugineux, éliminé en quantité insuffisante par le foie, s'accumule dans la circulation, devenant ainsi un corps étranger que les émonctoires accessoires doivent éliminer. Et ainsi les organes lymphoïdes, les organes glandulaires et, plus tard, d'autres cellules (cœur, cartilages, etc...), essayeront la suppléance, de sorte qu'on aura une surcharge progressive des organes, et l'organisme tout entier va s'acheminer finalement vers l'insuffisance, vers la *cachexie pigmentaire*.

Cette évolution sera d'autant plus complète que le foie conservera le plus longtemps ses fonctions, ce qui est le cas des cirrhoses hypertrophiques. Et ainsi l'auteur conclut en disant que « les syndromes pigmentaires se réduisent à une cirrhose hépatique avec ou sans glycosurie, au cours de laquelle se

produit une hémolyse suffisamment prolongée pour permettre à l'hémosidérose et plus tard à la mélonadermie, qui en sont la conséquence, de parcourir les différents stades de leur généralisation ».

Ainsi donc, avec un foie sain, l'hémolyse ne produira que l'hémosidérose viscérale, et quand le foie sera malade, on assistera à la réalisation d'une cirrhose pigmentaire.

Toute conception dualiste est donc rejetée par Duvernay. C'est l'hémolyse qui est à la base de la sidérose viscérale. L'auteur ne se préoccupe pas du lieu précis de cette hémolyse. Il n'envisage pas non plus le rôle que pourrait avoir la rate dans ces phénomènes hémolytiques.

LA THÉORIE HÉMOLYTIQUE.

Il nous semble que l'on peut soutenir que la pigmentation ferrugineuse des viscères au cours des cirrhoses pigmentaires, est le résultat d'une hémolyse, à l'aide d'une série de considérations que nous allons maintenant exposer.

I. Nature du fer des cirrhoses pigmentaires.

A l'heure actuelle, il paraît bien établi que les dépôts ferrugineux de l'anémie pernicieuse sont le résultat d'une désintégration de l'hémoglobine ; et tout récemment Grezel soutenait dans sa thèse l'origine hémolytique de l'anémie pernicieuse.

Or il est incontestable que les analogies sont frappantes entre les dépôts ferrugineux de cette

affection et ceux que l'on rencontre dans les cirrhoses pigmentaires. Nous n'avons pas en vue ici leur localisation dans tel ou tel viscère, mais leur aspect et leur coloration. Dans l'un et l'autre cas il s'agit en effet, soit d'une teinte uniforme, soit plutôt de petits grains ou parfois de gros grains intra ou extra cellulaires, se colorant électivement par le ferrocyanure de potassium en présence de l'acide chlorhydrique. La réaction de Perls est positive et donne des virages absolument identiques.

Il paraît donc rationnel de conclure que dans les cirrhoses pigmentaires, tout comme dans l'anémie pernicieuse, le fer anormal, révélé par les mêmes procédés et se présentant sous un aspect semblable, a une origine également analogue et par suite relève d'un processus d'hémolyse.

Ce fer des cirrhoses pigmentaires, identique à celui des anémies pernicieuses, *est tout à fait différent du fer physiologique.*

En effet, le fer physiologique se trouve normalement dans les viscères et particulièrement au niveau du foie et de la rate, dans un état tel que les réactifs appropriés ne nous révèlent pas sa présence ; tandis que l'application du ferrocyanure de potassium et acide chlorhydrique (Perls) ou celle de sulphydrate d'ammoniaque (Quincke) sur les coupes de foie infiltré de pigment pathologique, permettront de déceler la présence du pigment ferrugineux de la sidérose.

C'est, en plus, un fer inutilisable par l'organisme, un déchet qui doit s'éliminer. La preuve nous est fournie par les ictères hémolytiques, où malgré l'a-

bondance de ce fer dans l'organisme du malade (abondance que démontrent les dosages chimiques au niveau notamment de la rate et du foie), on obtient une amélioration notable par la médication ferrugineuse, alors qu'il était impossible au malade de tirer aucun profit de son fer pathologique et de rétablir ainsi, aux dépens de ce dernier, le taux normal de son hémoglobine.

Il est donc permis de dire que l'on a affaire à un fer inutilisable, impropre à l'hématopoïèse, différent du fer physiologique de réserve.

Quant à sa composition chimique, il est possible, d'après les données de MM. Lapicque et Auscher, qu'il s'agisse d'un hydrate ferrique, mais les diverses manipulations que l'on fait subir aux organes pour l'extraction des dépôts ferrugineux pathologiques peut modifier la structure clinique vraie, sous laquelle ils infiltrent les viscères.

II. — *La sidérose n'est pas cantonnée exclusivement au foie.*

Et en effet, si le parenchyme hépatique a surtout été considéré comme le lieu habituel du pigment ferrugineux, cela n'exclue pas la présence de ce dernier dans les organes et surtout dans la rate, ainsi que dans les ganglions lymphatiques, le pancréas, le corps thyroïde, le rein, le cœur, etc. En ce qui concerne la rate, elle est toujours pigmentée.

Il n'est donc pas juste de penser que le pigment se trouve ou débute exclusivement au niveau de la

glande hépatique ; le début de la pigmentation peut s'effectuer au niveau de la glande splénique, et quelquefois même cet organe peut, à l'exclusion du reste de l'organisme, être seul pigmenté.

III. — *La sidérose est le résultat d'une hémolyse.*

Quelle est, en effet, la pathogénie de ce fer pathologique ?

M. Castaigne, pour expliquer sa présence, incrimine exclusivement le foie hyperactif. Il démontre, d'après Duvernay, qu'une cellule infiltrée de pigments est hyperactive, sans démontrer « qu'une cellule hyperactive s'infiltré de pigments en dehors de toute lésion sanguine », ce qui a pourtant une importance capitale pour reconnaître à la base de la pigmentation une hypergénésie hépatique et qui, évidemment, aurait apporté un argument incontestable en faveur de la théorie des cirrhoses pigmentaires, par le seul hyperfonctionnement de la cellule hépatique.

En effet, comme l'ont fait remarquer à juste titre MM. Roque, Chalier et Nové-Josserand, dans l'expérience de Castaigne, on rend le foie de l'animal hyperactif, puis on injecte du fer dans la veine-porte, ou on en fait ingérer une grande quantité à l'animal ; mais on se demande si le foie se pigmenterait sans cet apport excessif de fer ; ce qu'il faudrait démontrer, c'est l'infiltration du foie hyperactif sans l'ingestion de fer préalable excessive et sans lésion sanguine. « N'est-ce pas là admettre implicitement

que la sidérose ne saurait se produire en dehors de cet apport excessif de fer, faute de quoi il est vraisemblable de penser que le foie, malgré son hyperfonctionnement considérable, ne se pigmenterait pas ».

Ce n'est donc pas l'hyperhépatie qu'il faut incriminer dans la pathogénie du fer dans les cirrhoses pigmentaires. Cette hyperhépatie peut exister, mais consécutivement à la sidérose ou indépendamment d'elle et non comme cause primitive.

Les études et les expériences hématologiques de ces dernières années ont attiré l'attention du côté d'un processus hémolytique qui est à la base de cette pigmentation dont le fer constitue l'élément principal.

Il découle de nos trois premières observations qu'un processus pathologique de destruction globulaire doit être incriminé dans la genèse de la sidérose. C'est donc de ce côté qu'il faut s'orienter et chercher l'origine de ce pigment ferrugineux dans l'hémolyse.

On a, en effet, trouvé dans ces trois cas, qui furent étudiés très complètement, une *diminution manifeste de la résistance globulaire*.

On ne peut pas ne pas prendre en considération cette fragilité globulaire coïncidant toujours avec la pigmentation ferrugineuse ; il y a donc là un rapport de cause à effet qui attire l'attention et qui ne peut être négligé.

Déjà des auteurs, tel que M. Letulle, MM. Kelsch et Kiener, avaient soutenu l'origine hémolytique de la sidérose. Les recherches histologiques de

MM. Mossé et Daunic, sont particulièrement intéressantes à propos d'un cas de diabète bronzé où ils disent : « La localisation du pigment à la couche profonde des cellules du corps de Malpighi, l'abondance des granulations et amas pigmentaires dans le réseau vasculaire du derme, nous paraissent des arguments de nature à établir que les granulations pigmentaires ne procèdent sans doute pas d'une dysgenèse de la cellule hépatique, mais qu'elles se forment dans les vaisseaux aux dépens de l'hémoglobine altérée ou dissoute. Nous sommes ainsi conduits à] admettre la formation et le dépôt primitif de ce pigment pathologique dans tous les points de l'organisme où l'hémoglobine dissoute peut se trouver extravasée, mais principalement dans le milieu considéré comme les foyers de production, d'emmagasinement ou de transformation de l'hémoglobine (sang, foie, muscles, etc.) »

Ainsi donc ces auteurs, de même MM. Brault, P. Marie, ont développé leur théorie dans ce même sens. Le symptôme hématologique : la diminution très manifeste de la résistance globulaire au cours des cirrhoses pigmentaires devait apporter un argument capital à la pathogénie hémolytique de ce syndrome pigmentaire et placer à la base de la sidérose l'hémolyse.

Cette hémolyse intervenant au cours des cirrhoses, comme dans l'anémie pernicieuse ou la tuberculose pulmonaire, produit la pigmentation dont l'intensité sera en raison directe avec l'intensité et la durée même de l'hémolyse ; ce qui explique tous les inter-

médiaires, depuis la pigmentation faible du foie et de la rate, trouvaille d'autopsie, jusqu'à l'infiltration la plus intense avec la teinte bronzée des cirrhoses pigmentaires.

A côté de ces preuves anatomo-cliniques, les preuves expérimentales attestent encore de l'origine hémolytique de la sidérose. Les expériences, en effet, avec l'injection de la toluyène diamine ont démontré qu'une hémolyse, si minime qu'elle soit, est susceptible de produire la sidérose viscérale.

Il ressort donc de tout cela qu'à la base de la sidérose viscérale, aussi bien dans les cirrhoses pigmentaires que dans les anémies pernicieuses, on trouve l'hémolyse. Il faut maintenant se demander où a lieu cette destruction globulaire.

IV. — *Rôle probable et primordial de la rate dans la sidérose.*

Les recherches de MM. Roque, Chalier et Nové-Josserand ont établi l'intensité de la pigmentation ferrugineuse de la rate au cours des cirrhoses pigmentaires ; c'est un point qui, jusque-là, avait été laissé dans l'ombre et dont l'importance ne saurait être méconnue. Dans tous les états où il existe de la sidérose, la rate est pigmentée ; il est même des cas, tel la tuberculose pulmonaire, où ces auteurs ont noté la sidérose exclusivement localisée à la rate.

Ces faits montrent donc que la sidérose splénique est souvent la première en date dans la pigmenta-

tion ferrugineuse des viscères; et déjà l'on peut tirer argument de ces données pour soutenir le rôle primitif de la rate dans l'hémolyse.

Certes, déjà M. Chauffard, à propos des ictères hémolytiques, montrait l'intervention prédominante de ce viscère.

MM. Gilbert et Chabrol, par leurs expériences multiples, ont su révéler l'action hémolytique du suc de rate. Nolf a conclu de ses expériences : « Il est établi que chez le chien, une autohémolyse peut être produite en différents points du corps, notamment aux endroits où des globules rouges sont accidentellement détruits, mais qu'il est un organe qui se distingue par la constance et la puissance de son pouvoir autohémolytique. Cet organe est la rate ».

Dans leur expérience sur la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectomisé, MM. J. Chalié et Charlet ont noté que la résistance du sang dans la veine splénique était plus forte que celle du sang artériel et ils ont émis l'hypothèse suivant laquelle la rate détruirait les globules rouges les moins résistants, les plus fragiles; hypothèse faisant jouer à la glande splénique un rôle hémolytique.

En plus, ces auteurs ayant constaté une augmentation de la résistance globulaire après la splénectomie, se sont demandé si la destruction globulaire ne se produirait pas exclusivement à l'intérieur de cette glande et que d'autre part les propriétés hémolytiques de la rate ne se manifesteraient pas par leur action affaiblissante sur les érythrocytes, diminuant ainsi leur résistance. Ce qui expliquerait l'augmen-

tation de la résistance globulaire après la splénectomie.

Il découle, en tous les cas, de ces expériences intéressantes, que la rate joue un rôle incontestable dans la destruction globulaire et que cette hémolyse s'effectue, très probablement, à l'intérieur même de la glande splénique, comme le démontrent aussi les expériences suivantes. Ces auteurs ont encore, après injection de toluylène diamine à des chiens et examen comparatif du sérum sanguin de la veine jugulaire ou fémorale, constaté que toutes les fois qu'il existait de l'hémoglobinhémie, celle-ci était manifestement plus forte dans le sang de la veine splénique. Ce qui était, une fois de plus, une preuve formelle du rôle de la glande splénique dans la production de l'hémolyse.

Et continuant leurs expériences, ils sont arrivés à produire de la sidérose splénique et aussi hépatique avant qu'aucun stigmate hématologique puisse être apprécié, et cela par des injections infinitésimales de poison. Ces faits ont permis à ces auteurs de pouvoir conclure : « Le fait que dans les hémolyses minima, sans modification appréciable du sang circulant, il y a sidérose splénique presque exclusive, montre bien que *c'est in situ, dans la rate même que s'effectue l'érythrolyse*. Le foie dans ces conditions n'offre que de très rares grains pigmentés et seulement dans ses vaisseaux, nullement dans ses cellules ».

Cette hémolyse intra-splénique explique donc l'infiltration de la rate ; cette dernière pouvant quelquefois, comme dans le cas de la tuberculose pulmonaire,

être seule pigmentée. Le foie à son tour, va recevoir, par voie embolique, ce pigment primitivement formé dans la rate et le fixer. Mais il arrivera un moment où l'excès même du pigment ferrugineux rendra impossible sa fixation par la glande hépatique ; cette dernière en laissera alors passer dans la circulation générale. Ce pigment ainsi libéré, va finalement être arrêté par les organes glandulaires.

En dehors de cette pigmentation généralisée et d'origine splénique exclusive, il n'est pas impossible que l'hémolyse puisse s'effectuer aussi dans chacun de ces viscères et cela surtout dans les cas d'hémolyse très intense.

Bien entendu, toutes ces recherches tendent à élargir les fonctions imputées à la rate et à lui accorder une fonction érythrolytique désormais solidement établie. Il est possible, il est même probable que dans les cirrhoses pigmentaires, comme dans les autres processus hémolytiques la rate joue un rôle de premier plan. Mais cette conception est à l'heure actuelle plus une hypothèse probable qu'une certitude. Ce que l'on peut affirmer par contre, c'est la nature hémolytique du pigment ferrugineux.

L'hémolyse qui crée le pigment ferrugineux pathologique, quel rôle a-t-elle dans la pathogénie de la cirrhose ? Est-ce que le pigment agit comme un corps étranger qui irrite et détermine une réaction inflammatoire aboutissant à la cirrhose ?

Ceci est *a priori* possible. Cependant il y a lieu de faire remarquer que dans certaines anémies perni-

cieuses de longue durée, il n'y a pas d'édification scléreuse dans le foie.

La sidérose ne peut être qu'une cause *adjuvante* se surajoutant aux autres conditions habituelles : alcoolisme, diabète, tuberculose.

CONCLUSIONS

I. — La pathogénie des cirrhoses pigmentaires est complexe. Il semble qu'il faille faire une distinction entre le processus scléreux d'une part et, d'autre part, par l'infiltration ferrugineuse des viscères.

II. — Le processus scléreux a vraisemblablement pour causes, toutes celles qui sont habituellement à la base des cirrhoses ordinaires : alcoolisme, tuberculose, diabète, etc.

III. — L'infiltration ferrugineuse ne saurait être le résultat d'une hyperhépatie ; il est des états d'hyperhépatie sans sidérose et inversement. D'ailleurs la sidérose n'est pas exclusivement cantonnée au foie ni même toujours prédominante dans ce viscère ; il y a lieu d'insister sur l'abondante pigmentation de la rate, que les auteurs avaient généralement négligé d'examiner dans les cirrhoses pigmentaires.

IV. — Les examens microscopiques démontrent qu'on ne saurait établir aucune distinction entre la sidérose de l'anémie pernicieuse et celle des cirrhoses pigmentaires. C'est là, un argument en faveur de l'origine hémolitique du pigment ferrugineux

dans les cirrhoses pigmentaires. Nos observations de par la constatation dans le sang des stigmates biologiques de l'hémolyse constituent un appoint très sérieux en faveur de cette pathogénie.

V. — Les dépôts ferrugineux d'origine hémolytique doivent surtout prendre naissance dans la rate ; il est des observations où manifestement le foie est pigmenté secondairement, comme en témoigne la présence de la sidérose dans les branches intra-hépatiques de la veine porte.

L'expérimentation est d'autre part tout à fait favorable à cette conception. La sidérose d'abord spléno-hépatique se généralise secondairement.

VI. Cette sidérose représente un fer inutilisable, un véritable déchet. Il est possible qu'elle ait un rôle adjuvant dans la production du tissu scléreux hépatique, mais certainement ce rôle n'est pas primordial.

VII. — Toutes les cirrhoses comportent un certain degré de sidérose hépatique. Et la cirrhose pigmentaire n'est qu'une cirrhose banale avec exagération du processus hémolytique et, de ce fait, dépôts ferrugineux plus abondants.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ROQUE.

Vu :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 2 Mars 1914.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ACARD. — Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires et en particulier de la cirrhose pigmentaire diabétique. Thèse Paris, 1894-95.
- APERT. — Foie pigmentaire à la suite de purpuras répétés. *Bulletin médical*, 1898, p. 665.
- AUSCHER (E), 1895. — A propos d'un cas de cirrhose pigmentaire hypertrophique avec diabète sucré. Société Anatom., 3 mai, *Bulletin*, p. 411, 1895.
- AUSCHER ET LAPIQUE. — Recherches chimiques sur un cas de diabète pigmentaire. C. R. Société de Biologie, 1895, 403 et 510.
- AUSCHUTZ (W.), 1899. — Ueber dem Diabetes mit Bronze-färbung des Haut Zugleich ein Beitrag zur Lehre von den allgemeinen Hämochromatose und der Pankreasschrumpfung. *Deut. Arch. für klin. Medic.*, Bd. LXII, p. 411.
- BARTH, 1888. — Diabète bronzé. *Bulletin Société anatom. de Paris*, 1888, p. 560.
- BRAULT. — Sur les pigmentations pathologiques. Soc. anatom., 1895, 472.
- BRAULT ET GALLIARD. — Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Archives gén. de Médecine*, 1888, p. 39.

- CALMETTES (J.). — Contribution à l'étude de la cirrhose du diabète bronzé. Thèse de Paris, Méd., 1895-96.
- CARAMANOS. — Des cachexies pigmentaires. Thèse Fac. Paris, 1897.
- CASTAIGNE (J.) — Sidérose et cirrhoses pigmentaires (cité par Chauffard, dans le *Traité de Médecine*.
- CASTAIGNE. — Manuel des maladies du foie.
- CASTAN (I). — Diabète bronzé. *Montpellier Médical*, 14 mai 1892.
- CHALIER (J.) ET CHARLET (L.). — Etat de la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectomisé. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, septembre 1911.
- CHALIER (J.) ET NOVÉ-JOSSERAND. — Hémolyse et cirrhose pigmentaire chez un diabétique. XII^e Congrès français de méd. Lyon, octobre 1914.
- *La Presse médicale*, 17 février 1912.
- CHAUFFARD. — Maladie du foie. *Traité de Médecine*, 1902.
- CLAUDE ET SOURDEL. — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. Soc. méd. des Hôp. Paris, juillet 1912.
- DIEULAFOY ET WIDAL. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique essentielle suivie d'autopsie. Soc. anat., 31 mai 1895.
- DUCCESCHI. — Sulle melanine. *Archivio de Fisiologia*, 1904.
- DUTOURNIER. — Contribution à l'étude du diabète bronzé. Thèse Paris, 1895.
- DUVERNAY. — De l'hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires. Thèse Lyon, 1905.
- Considérations sur la pathogénie des syndromes pigmentaires. *Prov. méd.*, 6 avril 1912.
- ENGEL ET KIENER. — Formation et élimination du pigment ferrugineux dans l'empoisonnement par Toluyène diamine. Comptes rendus Acad. Sciences, vol. CV.
- FOA. — Sur une réaction des pigments hématogènes. *Gior-nale di R. Accademia di Medic. di Torino*, 1889, n^o 2.

- FRERICHS. — Deux cas de diabète pigmentaire. *Traité du diabète*, trad. fr., p. 152 et 542.
- FÜRT. — Die melanotische Pigment. *Centralblatt für allgemeine Pathologie*. Bd. XV, p. 617.
- GILBERT, CASTAIGNE ET LEREBoullet. — a) Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. *Biol.*, 12 mai 1900.
- b) Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires. *Biologie*, 19 mai 1900.
- GILBERT ET GRENET. — De la cirrhose hypertrophique pigmentaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1896.
- GILBERT ET LEREBoullet. — Cirrhose alcoolique hypertrophique avec diabète. *C. R. Biologie*, 1900, 12 mai.
- GILBERT ET SURMONT. — Article Cirrhose pigmentaire. In *Traité de Médecine et de Thérapeutique*.
- GONZALÈS (H.), 1892. — La cachexie bronzée dans le diabète. *Th. de Montpellier*, 1892.
- GOUGET. — Cirrhose bronzée. *Gazette des Hôp.*, 1910.
- HANOT ET CHAUFFARD. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Revue de Médecine*, 1882.
- HANOT ET SCHACHMANN. — Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré. *Archives de Physiologie*, 1896.
- HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique. Collection Testut, p. 270-272.
- JACOB. — Ueber Siderosis *Inaugural Dissertation Freiburg.*, in Bv., 1895.
- JEANSELME. — Hématologie et pathogénie du diabète bronzé *Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 5 fév. 1897, p. 179 ; *Pressé médicale*, n° II.
- KIENER. — Remarques sur les pigmentations d'origine hématique des tissus et des humeurs dans les fièvres et dans les cachexies. *Gaz. hebdom. sciences méd.* Montpellier, 1886.
- KRETZ. — Hämosiderin pigmentirung der Leber und Lebercirrhose. *Beitrage Zur klin. Medecine und Chir.*, n° 15, Wienne, 1896.

- LABBÉ ET BITH. — Le diabète bronzé. *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, 1912.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Cirrhose alcoolique pigmentaire avec polyurie. *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1901, p. 51.
- LANCEREAUX. — Traité des maladies du foie et du pancréas. Paris, 1877.
- LAPICQUE. — Expériences montrant que le foie détruit l'hémoglobine dissoute et qu'il en garde le fer. *Soc. Biol.* 1897, p. 464.
- LÉPINE. — Un cas de diabète bronzé. *Lyon médical*, 1903, n° 15.
- LETULLE. — a) Deux cas de cirrhoses pigmentaires diabétiques. *Bull. de la Soc. de Paris*, 1885, 406.
— b) Cirrhose hypertrophique alcoolique pigment. *Soc. anat. Paris*, 4 déc. 1896. *Bull.*, p. 853.
— c) Cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1897.
- MARIE. — Un cas de diabète bronzé avec autopsie (clinique). *Sem. méd.*, mai 1895, p. 129.
- MEUNIER. — Contribution expérimentale à l'étude pathogénique de la cirrhose pigmentaire. Th. Paris, 1897-98.
- MOSSE ET DAUNIC. — Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire et du diabète bronzé. Congrès de méd. int. Lyon, 1894. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1895.
- QUINCKE. — Ueber direkte Eisenreaktion. *Arch. für experimentelle Pathologie*, XXXVII, 125.
- REGAUD. — Sur l'hémosidérose viscérale, p. 361. *Biol.*, 1897.
- RENDU ET TRIBOULET. — Diabète, Cirrhose hypert. pigm. Th. Dutournier.
- RICHARDIÈRE. — Cirrhose pigmentaire avec mélanodermie (diabète bronzé). *Union méd.*, 7 déc. 1895.
- ROQUE, J. CHALIER ET L. NOVÉ-JOSSERAND. — Hémolyse sidérogène (hémosidérose viscérale). *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, mai 1913.

- Etude critique sur la conception des cirrhoses pigmentaires. Origine hémolytique de leur sidérine.
Revue de Médecine, 1^{er} mai 1913.

TROISIER: — Sur un cas de diabète bronzé. Soc. méd.
Hôp. Paris, février 1817. Soc. anat., 1871, p. 231.

VIRCHOW. — Die pathologischen Pigment. *Virchow's Archiv.*,
Bd. I, p. 379.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11
CHAPITRE II. — Observations	16
CHAPITRE III. — Exposé pathogénique	51
CONCLUSION.	69
BIBLIOGRAPHIE.	71

TRÉVOUX. — IMPRIMERIE J. JEANNIN.
